

AUX FRONTIÈRES DU RACHITISME COMMUN

LES FORMES REBELLES RECHERCHES SUR LE MÉTABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 10 Mars 1961

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Danielle PANSU - ESCLANGON

Interne des Hôpitaux de Lyon

Diplômée de Pédiatrie

Née le 8 Octobre 1932, à PARIS (Seine)



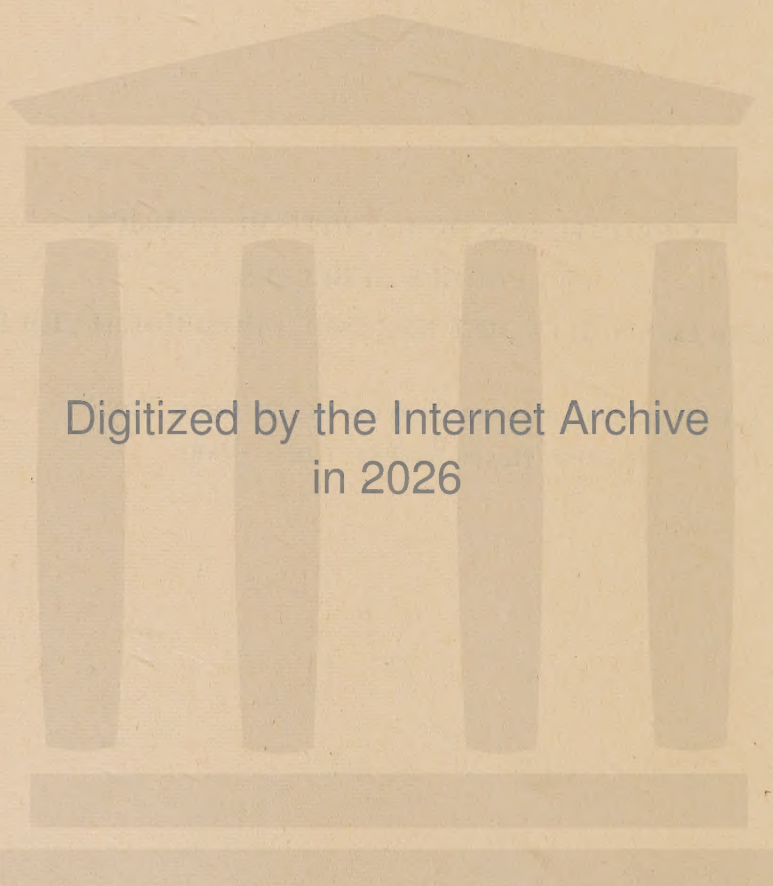
LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

—
1961

AUX FRONTIÈRES DU RACHITISME COMMUN
LES FORMES REBELLES
RECHERCHES SUR LE MÉTABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

TRAVAIL RÉALISÉ DANS LE SERVICE DU DOCTEUR ROMAGNY
HÔPITAL RENÉE-SABRAN, GIENS (VAR)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUX FRONTIÈRES DU RACHITISME COMMUN

LES FORMES REBELLES RECHERCHES SUR LE MÉTABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 10 Mars 1961

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Danielle PANSU - ESCLANGON

Interne des Hôpitaux de Lyon

Diplômée de Pédiatrie

Née le 8 Octobre 1932, à PARIS (Seine)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

—
1961

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen Honoraire	M. J. LEPINE.
Doyen	M. H. HERMANN, Correspondant de l'Institut.
Assesseur	M. M. LEVRAT.
Professeurs Honoraires : MM.	COLLET, GUIART, CADE, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY.

PROFESSEURS

Physiologie	MM. HERMANN.	Botanique et cryptogamie	MM. NETIEN.
Clinique urologique	CIBERT	Clinique chirurgicale C	BERTRAND.
Physique biologique	PONTHUS (dét. à Beyrouth).	Chimie analytique pharmaceutique	BADINAND.
Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale	DECHAUME.	Pharmacie et Pharmacologie	DREVON.
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire	ROCHET.	Médecine légale et déontologie	ROCHE.
Chimie organique et toxicologie	CHAMBON.	Parasitologie et pathologie exotique	COUDERT.
Clinique chirurgicale B	WERTHEIMER.	Clinique oto-rhino-laryngologique	MOUNIER-KUHN.
Clinique médicale B	PAUPERT-RAVAULT.	Clinique ophtalmologique	PAUFIQUE.
Clinique et prophylaxie cardiovasculaires	FROMENT.	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie	THIERS.
Clinique médicale C	ENSELME.	Clinique de pneumo-phthisiologie	BRUN.
Chimie biologique et médicale	MALLET-GUY.	Clinique traumatologique des membres	CREYSSSEL Jean.
Clinique chirurgicale A	GUILLEMINET.	Cancérologie	DARGENT.
Clinique chirurgie orthopédique et de chirurgie infantile	REVOL.	Anatomie pathologique	GUICHARD.
Pharmacie galénique et matière médicale	POLLOSSON.	Pathologie générale et expérimentale	GIRARD Paul.
Clinique gynécologique	PIGEAUD.	Anatomie	LATARIET.
Clinique obstétricale	BOURRET.	Pathologie chirurgicale	PEYCELON.
Médecine du travail	LEVRAT.	Thérapeutique	GIRARD Marcel.
Clinique médicale A	SOHIER.	Pathologie médicale	VACHON.
Hygiène et action sanitaire et sociale	DUCLOS.	Physio-pathologie des voies respiratoires	GALY.
Clinique stomatologique	BERNHEIM.	Histologie	KEHL.
Clinique médicale et hygiène du premier âge	JOURDAN.	Radiologie	PAPILLON.
Biologie médicale et pharmacodynamie		Clinique des maladies infectieuses et bactériologie	X...
		Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale	X...

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée à la médecine	MM. BERGER.
Technologie pharmaceutique	DORCHE.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique	MM. BANSSILLON.	Physiologie	MM. CHATONNET.
Parasitologie	ROMAN.	Pharmacie et pharmacologie	CIER André.
Bactériologie	BERTOYE.	Chimie organique et toxicologie	PERROT Louis.
Physiologie	CIER J.-François.		

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie pathologique	MM. FEROLDI.	Histologie	MM. DUMONT L.-P.
Chimie biologique et médicale	CREYSSSEL Roger.	Parasitologie	GARIN J.-Paul.
Anatomie	DUROUX Emile.	Physique	MORET Robert.
Thérapeutique	BRITTE René.	Botanique et cryptogamie	ODDOUX Lucien.
Hygiène	THIVOLLET J.		

AGREGES EN EXERCICE

Neuro-chirurgie	MM. LEQUIRE.	Maladies infectieuses	MM. MONNET Paul.
Cardiologie	GONIN André.	O.R.L.	GIGNOUX M.
Obstétrique	MATHIEU J.	Stomatologie	FRIEDEL Ch.
Orthopédie	MARION Joseph.	Médecine générale	PLAUCHU M.
Propédeutique médicale	PONT Maurice.	Pathologie médicale	DEVIC Michel.
Pathologie médicale	VIGNON G.	Médecine légale	COLIN Marcel.
Pathologie médicale	REVOL Louis.	Neurologie	GUYOTAT Jean.
Pathologie chirurgicale	JAUBERT de BEAUJEU	Obstétrique	DUMONT M.
Médecine générale	TRAERER Jules.	Urologie	DURAND L.-N.
Pathologie chirurgicale	GUILLEMIN G.	Chirurgie générale	FRANCILLON J.
Obstétrique	BURTHIAULT R.	Médecine générale	DESPIERRES Ch.
Pédiatrie, Puériculture	FRANÇOIS René.	Chirurgie générale	de MOURGUES G.
Médecine générale	GUINET Paul.	Chirurgie générale	SAUBIER E.
Pathologie chirurgicale	SAUTOT Jean.	Dermatologie	COLOMB Daniel.
Chirurgie générale	MARION Pierre.	Médecine du travail	TOLOT François.
Chirurgie générale	MICHAUD Pierre.	Neurologie, Psychiatrie	SCHOTT B.
		Ophtalmologie	BONAMOUR G.

EXAMINATEURS DE LA THESE :

Président : M. BERGER ; Assesseurs : MM. DORCHE, VIGNON et FRANÇOIS.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

Il m'a appris à travailler dans la joie.

A MA MERE

Dont le courage est un exemple.

A MON MARI

A MES ENFANTS

A MES BEAUX-PARENTS

Ils m'ont accueillie comme leur fille
et n'ont cessé depuis de me soutenir de
leur affection.

A TOUS LES MIENS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BERNHEIM

Nous n'avons pu passer qu'un semestre d'Externat sous sa direction, il a suffi pour orienter notre vocation médicale. Ses profondes connaissances, et sa bonté en font pour tous ses élèves l'image du « Maître » et du « Médecin d'Enfants ».

Il nous a accueillie et encouragée. Que ce travail sur un sujet qui lui est cher et que ses travaux ont précisé, soit un témoignage de notre gratitude et de notre vénération.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BERGER

Son accueil nous encourage dans l'étude que nous entreprenons. Nous sommes heureuse de pouvoir bientôt travailler sous sa direction et espérons ne pas le décevoir.

Nous le remercions de bien vouloir juger ce travail.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DORCHE

Ce travail a été réalisé grâce à son aide pour la mise au point et le contrôle des techniques biologiques.

Il nous a toujours témoigné bienveillance et sympathie. Nous sommes heureuse du lien de parenté pourtant lointain qui nous unit.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ VIGNON

Ses connaissances, sa clarté d'exposition, en font un brillant pédagogue, son sens de l'organisation et son esprit de recherche, un chef de service avec lequel il est passionnant de travailler, mais nous avons été aussi le témoin de la bonté discrète, de l'attention et du réconfort qu'il apporte quotidiennement à cinq cents vieillards.

Nous sommes heureuse de travailler sous sa direction depuis deux ans. Nous le remercions des conseils judicieux qu'il nous a donnés et de l'amitié qu'il veut bien témoigner à notre ménage. Nous le prions de croire à notre gratitude et à notre profond attachement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ FRANÇOIS

Sa compétence clinique, sa connaissance accomplie de la médecine et de la biologie s'allient à un enthousiasme juvénile et créent autour de lui une atmosphère de travail passionné et efficace.

Nous le remercions de l'intérêt qu'il porte à notre foyer et de l'accueil qu'il nous a toujours réservé. Nous l'assurons de notre respectueuse et fidèle amitié.

MONSIEUR LE DOCTEUR ROMAGNY

Trois semestres passés sous sa direction nous ont fait connaître l'étendue de ses connaissances médicales et apprécier la qualité de sa culture. Nous savons quel intérêt il porte à ses petits malades et quelle sollicitude il témoigne à leur famille.

Nous le remercions de nous avoir confié ce travail, en mettant à notre disposition ses documents et sa bibliothèque et l'assurons de notre affectueuse reconnaissance.

A NOS MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

• *Externat :*

MONSIEUR LE PROFESSEUR SANTY

MONSIEUR LE PROFESSEUR BONNET

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GALY

MONSIEUR LE PROFESSEUR WERTHEIMER

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GUINET

MONSIEUR LE PROFESSEUR BERNHEIM

Internat :

MONSIEUR LE DOCTEUR ROMAGNY

MONSIEUR LE PROFESSEUR DUFFOURT

MONSIEUR LE PROFESSEUR BRUN

MONSIEUR LE DOCTEUR NAUSSAC

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLEMINET

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ VIGNON

A MES CONFÉRENCIERS D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

MESSIEURS LES DOCTEURS LOAEC, CHAPUIS, GALLOIS,
DE ROUGEMONT, RIVIERE

AUX INTERNES DE PHARMACIE

Qui avec gentillesse, bonne humeur
et compétence ont réalisé des dosages
délicats et souvent un peu désagréables.

MESDEMOISELLES THIBERT, MATHIEU, BUREAU

MESDAMES VERNEYRE ET VOLLE

MONSIEUR MONTIBERT

A MADEMOISELLE SERLONE

AUX INFIRMIÈRES DE L'HÔPITAL RENÉE-SABRAN

ET EN PARTICULIER A MADEMOISELLE BRUNO

AUX SŒURS HOSPITALIÈRES

A MADEMOISELLE OBRIOT ET MADEMOISELLE NINLIAS

Diététiciennes

Dont le concours m'était indispensable.

A TOUS MES CAMARADES D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

A MESDAMES BONNEFOY, PASQUIER ET PAYAN

INTRODUCTION

L'étude du métabolisme phosphocalcique au cours du rachitisme a été réalisée au début du siècle, l'affection avait déjà été décrite cliniquement par Glisson en 1650, Bretonneau et Trousseau au XIX^e siècle connaissent l'efficacité de l'huile de foie de morue, Rollier, Poncet préconisent les bains de lumière, Mellamby en 1918, après des études histiologiques et expérimentales, conclue à la carence en facteur liposoluble, enfin Mc Collum distingue la Vitamine A de la Vitamine D en 1922. Ensuite le rachitisme expérimental peut être longuement étudié, en particulier à Lyon par Mouriquand, M. Bernheim et Mlle Schœn, on précise alors les conditions de vie et de régime qui permettent de réaliser un rachitisme chez l'animal. L'efficacité du traitement préventif, l'intérêt du traitement curatif par une dose de charge (Harnapp, 1935) semblaient devoir faire disparaître l'affection, mais c'est alors qu'on met en évidence les *formes résistantes à la Vitamine D*.

Albright, en 1937, étudie un rachitisme hypophosphorémique difficile à guérir. De Toni, Debré en France, Fanconi en Suisse décrivent simultanément un rachitisme lié à des anomalies rénales, Rathbun en 1948 met en évidence le syndrome d'hypophosphatasie congénitale. Aujourd'hui l'étude des aminoaciduries par Jonxis, des lésions tubulaires, en particulier dans un travail lyonnais récent, enfin et surtout l'utilisation du Calcium marqué, en France par Milhaud et Aubert, apportent un intérêt nouveau à l'analyse d'une affection courante. Si l'action de la Vitamine D, la prévention et le traitement du rachitisme commun paraissent bien précisés actuellement, la surveillance de nombreux rachitiques en milieu héliomarin nous a amené à constater que chaque enfant fait un rachitisme particulier et que le destin évolutif est différent chez chacun. Certains enfants bien soignés, bien surveillés présentent malgré un traitement préventif satisfaisant, un rachitisme typique et d'apparence

banale ; d'autres demandent pour guérir d'un rachitisme apparemment commun des doses importantes de Vitamine D, la guérison progressive et définitive les différencient pourtant nettement des rachitismes résistants. L'existence de ces *formes graves non vitaminorésistantes* est signalée par les auteurs (Jeune, Girardet, Royer, Gentil, Combe). *Ces différences évolutives qui évoquent des différences de sensibilité à la Vitamine D nous ont amenée à étudier le métabolisme phosphocalcique et l'activité parathyroïdienne au cours des différentes phases du rachitisme commun, puis de comparer les résultats obtenus avec ceux observés chez quelques enfants dont l'évolution ultérieure a révélé qu'il s'agissait d'une forme plus grave et plus lente à guérir.*

Nous n'avons étudié ni les modifications rénales, ni les altérations protéiques qui accompagnent la carence calcique, nous ne donnerons pas dans ce travail les résultats des recherches sur les hypovitaminoses associées, qui interviennent probablement dans la constitution de ces rachitismes graves. Après un rappel physiologique, nous présenterons les résultats de nos explorations qui ont porté sur l'étude du calcium et du phosphore dans le sang, les urines et les selles, avant et après cure de Vitamine D, aux différents stades du rachitisme. Nous analyserons les renseignements obtenus, puis exposerons nos essais d'exploration parathyroïdienne avant d'étudier en détail les observations de rachitismes « graves » que nous avons pu recueillir, pour mettre en évidence les caractéristiques cliniques, biologiques et évolutives qui nous ont frappée à la lumière des études précédentes.

On sait que le rachitisme est dû à une carence en Vitamine D, l'absorption de calcium et secondairement de phosphore sont insuffisantes, la calcémie baisse et déclenche une réaction parathyroïdienne. L'ossification sera inhibée par un double mécanisme ; carence minérale et lésion de la protéine calcaïfine. La carence en calcium est due au défaut d'absorption, la carence en phosphore à l'hyperactivité parathyroïdienne qui augmente la phosphaturie. La lésion de la protéine calcaïfine a été mise en évidence plus récemment, la carence in situ en Vitamine D semble altérer les propriétés des protéines osseuses (Paupe), l'hormone parathyroïdienne possède une activité dépo-

lymérisante sur les polysaccharides des mucoprotéines osseuses. Le rachitisme ne présente pas seulement des manifestations osseuses, l'anémie est habituelle, l'hypotonie musculaire constante serait due à l'action métabolique propre de la Vitamine D sur le tissu musculaire (Paupe), l'acidose ou la tendance à l'acidose sont secondaires à des altérations tubulaires qui ont été étudiées récemment à Lyon par Mme Freycon.

Notre étude s'attache seulement au métabolisme phosphocalcique, elle est donc très limitée, mais elle permet tout de même d'apprécier les capacités d'absorption des sels minéraux, l'aptitude à économiser ces sels et enfin le pouvoir de fixation osseuse, l'altération de ces phénomènes restant la lésion fondamentale du rachitisme.

PRESENTATION DES RESULTATS

Nous présentons les résultats obtenus sous forme de tableaux avant d'analyser les renseignements qu'ils nous apportent. Les enfants sont classés en trois groupes : *rachitisme évolutif, consolidant et guéri*. Le critère adopté est uniquement radiologique, car le début de l'amélioration n'est pas net cliniquement, les courbures, les nouures, l'hypotonie se corrigent lentement et la consolidation n'est objective qu'au bout de longues semaines, par contre l'aspect radiographique se modifie rapidement, presque brusquement : le délabrement de la zone d'ossification, la disparition de toute limite nette entre métaphyse et cartilage de conjugaison, définissent la phase évolutive de l'affection ; quand la recalcification débute, un piqueté plus dense apparaît qui se transforme en trois semaines environ en une bordure linéaire bien visible, limitant la zone décalcifiée, témoin de l'atteinte antérieure.

La calcémie et la calciurie sont dosées par complexométrie avec l'E.D.T.A. en présence de murexide (Badinand et Winicki). Le calcium fécal et le calcium alimentaire sont dosés par la même méthode après minéralisation nitromagnésienne, crémation à 600° et reprise par l'acide chlorhydrique.

Le phosphore sanguin et le phosphore urinaire sont dosés par le réactif phosphomolybdique et par photométrie. Le phosphore fécal et le phosphore alimentaire sont dosés par le même procédé, après crémation et minéralisation à l'acide chlorhydrique.

Les phosphatases sont exprimées en Unités Roberts.

Les résultats sont donnés, pour calcium et phosphore sanguins, en milligrammes par litre, pour calcium et phosphore urinaires, en milligrammes par kilogramme de poids. L'âge est exprimé en mois. La réponse à l'injection intraveineuse de calcium est exprimée en pourcentages, il s'agit du pourcentage de la dose injectée qui est retrouvée dans les urines dans les 9 heures qui suivent l'injection. Les résultats détaillés de cette

épreuve seront présentés ultérieurement. La clearance du phosphore est donnée en millilitres par minute, elle est calculée d'après la phosphaturie des 24 heures qui suivent le dosage de la phosphorémie, aussi les résultats ne correspondent-ils pas aux phosphaturies données dans le tableau, car celles-ci représentent la moyenne des phosphaturies de trois jours.

TABLEAU N° I

NOM	AGE	Ca S	P S	P.Alc.	Ca U	Ca / D	Ecart	Ca / Ca	P.U	P / D	Ecart	Clear.
KOUD	13	94	28	15,5	0,67	1,50	+ 0,7		34	16	-18	21
BOUC	18	90	45	19,3	0,75	0,65	- 0,1		36	21	- 15	17
LACR	21	82	25	26	1,37	1,70	+ 0,33		26	14	- 12	28
BOUH	16	80	28,5	15	0,70	0,55	- 0,15		23	13	- 10	17
BOUR	30	97	40	13,3	5,80	2,62	- 2,20	0	35	48	+ 13	25
KARI	22				1,00	1,40	+ 0,40	0	17,8	19,4	+ 1,6	
CLEM	20	77	26	36	0,80	0,90	+ 0,10	4%	7,8	12,3	+ 4,5	5,5
BENS	23		55		1,00	1,14	+ 0,14	0	12,6	21	+ 7,4	16
AMAR	16	92	49	25	1,07	1,00	- 0,07	2,4	20	27,4	+ 7,4	10
MANN	28	70	29	29,5	0,50				5,3			
TENA	25	90	30	28	1,00			2 %	8,7			
FURI	20	87	36	41				0				
RODR	16	80	34	32								
HOUH	17	86	34	28								
LAKH	16	64	38	44				4,5				
BATT	18	90	25,5	24,6				8				
CAS	16	14	15	14	11			1,6 %	11			9
Moyen.		85	35	27	1,33				22,3			16,4

Ca S : Calcémie en mg/l.

P S : Phosphorémie en mg/l.

P A : Phosphatases alcalines en Unités Roberts.

Ca/D : Calciurie moyenne après Vit. D.

Ca U : Calciurie journalière en mg/kg moyenne 3 jours.

P U : Phosphaturie journalière en mg/kg moyenne 3 jours.

Clearance du phosphore en CC/mn.

Ca/Ca en % : Pourcentage d'élimination du Ca injecté.

Résultats dans 16 cas de rachitisme évolutif.

	AGE	CA S	P S	P Alc.	Ca U	Ca/D	Ecart	Ca/Ca	P U	P / D	Ecart.	Clear.
AF	39		54		3,3	3,43	+ 0,13		21	14	- 7	10
AM	22	92	49	25	2,1	1,50	- 0,60	12 %	33	28	- 5	22
AO	12	91	28		0,92	1,20	+ 0,28	6	52	47	- 5	18
AH	18	96	63		2,5	0,90	- 1,60	8,5	19	33	+ 14	10,9
AR	26	96	55		1,39	1,80	+ 0,40	3,7	20	21	+ 1	5,6
AR	57	99	54	6,4	2				24			14
AT	30		56		3	2,40	- 0,60	4	27	18,7	- 6,3	12,4
AH	54	98	51	10,5	1,08	2,90	+ 1,80	17	36,8	28,2	- 6	16,8
ON	17	99	56	10	0				34			13,6
AI	47	92	47	8,6	1,65				46,5			17,5
LB	34	102	55	21	1,56	1,48	- 0,10					
NZ	47	95	43		2,52	3,52	+ 1	33				
AI	22	95	61	10,4	2,6	3,40	+ 0,80					
CE	19	112	55		0,48	1,05	+ 0,55	4				
UR	24	96	51	13	2,4	2,80	+ 0,5	5				
RE	30	97	66		1,37	0,90	- 0,5	15				
DR	21	90	52	12	1,47	1,27	- 0,2	13				
IZ	36	102	58	10	0,60	2,60	+ 2	2,2				
TT	18	95	59	7,1	1,80	2	+ 0,20		21			11,7
CH	16	98	51	6,6	2,10							
TA	22		52		1,65	1,85	+ 0,20	16				
ARA	30	90	46,5	5,3				0				
DB	30	94	52,5	10,7								
GI	54		48		1,2	3,0	+ 1,80					
AI	21	95	39	12								
AH	18	91	48	22,2								
ACO	23	82	42	13								
OUL	32	96	39,5	12,5								
ITI	29	87,5	46,7	17,8								
ASA	19	95	52	10								
AS	30	26	30	20	22			14	11			11
oyen.		96	51,3	12,2	1,70			9,9 %	29,5			13,8

Rachitisme en voie de consolidation

NOM	AGE	Phosphore	Phosphat.	Calciurie	Ca U./ D.	Ecart	Ca / Ca
BOUB	30	57,5	9,75	3,2	4,5	+ 1,3	86 %
AMRA	30			5,4	7,2	+ 1,8	8
CHAI	21	69	10	2,2	3,6	+ 1,4	14
GRAN	39	55		5,9	4,3	- 1,6	0
MOUL	32	55		4,3	4,7	+ 0,4	44
PIGN	28	78,5		1,92	2,3	+ 0,4	39
PITI	35	50	10,5	4,6	5,3	+ 0,7	
VITT	20	48	10				
SCAR				2,2			
MEGL	25	54	9,55				
BENA	20	58	8				
CAS	II	9	6	8			6
Moyen		58	9,6	3,7			31 %

Rachitisme guéri

CHAPITRE PREMIER

EXPLORATIONS SANGUINES AU COURS DU RACHITISME

La calcémie au cours du rachitisme

Données physiologiques

La calcémie n'est qu'un reflet lointain des modifications du métabolisme P Ca, car des mécanismes régulateurs précis et nombreux protègent l'organisme contre ses variations ; ses modifications pathologiques entraînent rapidement des désordres graves, tétanie par défaut, précipitations calciques par excès. Les taux normaux varient de 95 à 105 mg par litre chez l'adulte, 90 à 115 mg/l chez l'enfant (Wilkins). L'hypocalcémie débute à 85 mg, l'hypercalcémie à 115 mg chez l'adulte, chez l'enfant il faut être plus exigeant avant de l'affirmer : le taux de 120 mg proposé par Paupe est porté à 125 mg par Lichtwitz.

Le calcium sanguin est entièrement contenu dans le plasma. On distingue trois parts, le calcium non salifié fixé aux protéines sériques (0,84 mg de calcium par gramme de protéines pour Best et Taylor), le calcium salifié non ionisé, le calcium ionisé. La ionisation dépend du taux des protéines et du pH sanguin (l'acidose transformant les protéines amphotères en substances à caractère basique, libère le calcium). L'évaluation du taux du calcium ionisé possède un grand intérêt, puisque lui seul est actif. Mc Lean et Hastings ont proposé son calcul à partir d'une abaque qui tient compte de la protéinémie et du pH. Fanconi et Rose, cités par Richet, Soulier et Crosnier proposent des méthodes de dosage direct, plus précises mais délicates. Actuellement, on estime que 50 % du calcium extracellulaire est fixé aux protéines, 45 % est en solution de sursaturation, sous forme de sels ionisés, phosphates et carbonates en particulier), 5 % sous forme de citrates et sulfates non ionisés.

Modifications physiologiques de la calcémie

La calcémie varie peu, mais on a observé l'existence d'une *hypocalcémie physiologique du nouveau-né*. Bawkin l'a signalée en 1937, Bruck et Weintraub en 1955, Paupe et Politis en 1958 ont étudié son mécanisme et sa durée. Le sang du cordon serait riche en calcium. Après séparation de la source, le nouveau-né ne dispose plus que d'une très faible réserve de calcium (30 gr pour Paupe) et malgré la mise en jeu des mécanismes régulateurs la calcémie baisse, pouvant atteindre 80 mg chez le prématuré pour se normaliser plus vite si le jeûne est plus court et si l'enfant est au sein. Mais Salmi, cité par Paupe, ne confirme pas l'existence d'une crise hypocalcémique du nouveau-né.

Les *variations du régime alimentaire* retentissent-elles sur la calcémie ? Il est certain que les variations modérées du régime quotidien sont compensées d'un jour à l'autre, mais Farquarson et coll. observent qu'en administrant longtemps une ration pauvre en calcium ou riche en phosphore on voit s'abaisser la calcémie, tandis qu'un régime riche en calcium peut l'élever ; il faut noter que dans cette expérimentation la calcémie varie de moins de 10 mg par litre.

Les modifications physiologiques de la calcémie sont minimes et les mécanismes régulateurs immédiatement sollicités à la moindre variation.

Mécanismes régulateurs.

Les parathyroïdes protègent la calcémie. La sécrétion est déclenchée par la baisse de la calcémie, la réponse est rapide. L'hormone agit sur l'os pour libérer le calcium, probablement par dépolymérisation des polysaccharides de la trame. Une hormone sans doute différente qu'on n'a pas encore réussi à isoler de la première, élimine l'excès de phosphore libéré par le rein tandis que le calcium d'origine osseuse est conservé. La mise en jeu de cette double sécrétion est discutée. Pour certains (Lichtwitz), la baisse du calcium agit directement sur la glande parathyroïde. Pour Reifenstein, pour Klotz, citant Betretato, des centres hypothalamiques stimulés par l'hypo-

calcémie et l'hyperphosphorémie, mais freinés par l'hypercalcémie, réalisent la commande nerveuse de la sécrétion.

Pour la plupart des auteurs, la Vitamine D élève la calcémie par augmentation des capacités d'absorption intestinale. Pour Carlsson, la Vitamine D agit avant tout en mobilisant et en renouvelant le stock phosphocalcique de l'os : il a démontré qu'après Vitamine D, le taux de phosphore et de calcium marqués fixés dans l'os augmente sans que la concentration totale de ces sels dans l'os se modifie. Marnay et Raoul séparent par méthode physicochimique les différents isomères des Vitamines D2 et D3 synthétiques du commerce et isolent deux isomères à pouvoir hypocalcémiant précoce. Ainsi la *Vitamine D à petites doses modifie peu la calcémie, cette action est plus lente que celle de la parathyroïde. A grosses doses, la calcémie s'élève en quelques semaines et reste longtemps élevée après arrêt du traitement.*

Le dihydrotachystérol A.T.10 agit moins sur la calcémie que la Vitamine D pour Albright, pourtant dans certains cas il corrige mieux l'hypocalcémie après parathyroïdectomie, et Carlsson estime qu'à doses suffisantes l'A.T.10 possède une action absolument symétrique de celle de la Vitamine D.

Rôle du rein. L'hypocalcémie des néphrites glomérulaires est bien connue. Lichtwitz et coll. relèvent une hypocalcémie dans 72 % des cas de défaillance rénale chronique, Laufer dans 85 % de ses observations. Cette hypocalcémie serait pour certains la conséquence de l'hyperphosphorémie, et résulterait du déplacement de l'équilibre de solubilité $\text{Ca} \times \text{P}$ (Laufer). Lichtwitz, d'après les dosages de Milhaud et Aubert, avec calcium marqué, constatant que l'absorption diminue et que le taux du calcium fécal augmente, conclut à la protection par l'intestin d'un rein incapable d'éliminer.

Au cours du rachitisme

L'hypocalcémie n'est pas la règle, pour Rossier, elle n'est fréquente qu'au cours du rachitisme précoce du prématuré qu'il définit sous le nom de dystrophie ostéomalacique du petit prématuré, pour Barrière elle existe par contre dans 75 % des cas. Pour Mme Freycon elle est plus marquée au cours

du rachitisme évolutif, 84,5 mg en moyenne pour 97,5 mg chez l'enfant en train de consolider, mais cet auteur insiste sur le fait que l'intensité du rachitisme n'est pas proportionnelle au degré de l'hypocalcémie. De même Paupe et Perelman, étudiant les hypocalcémies du nourrisson, constatent qu'elles s'associent une fois sur deux au rachitisme mais elles paraissent plus fréquentes au cours du rachitisme léger.

Nos RÉSULTATS.

Nous avons pratiqué des dosages de la calcémie chez 33 de nos enfants et chez 14 témoins.

Rachitisme grave	14 cas, moyenne 85 mg
Rachitisme en voie de guérison ...	26 cas, moyenne 96 mg
Témoins	16 cas, moyenne 97,5 mg

Nous retenons donc une *légère baisse de la calcémie qui nous paraît proportionnelle au degré d'évolutivité du rachitisme.*

Nous avons étudié *l'évolution de la calcémie* au cours des 3 mois qui ont suivi l'administration de 15 mg de Vitamine D.

L'hypocalcémie due à une brusque fixation osseuse n'est pas fréquente. Paupe note 9 fois sur 108 cas d'hypocalcémie, que celle-ci est survenue après l'administration de Vitamine D chez un rachitique. Mme Freycon montre que chez 15 enfants suivis, la calcémie passe de 87,6 mg à 100,6 mg après traitement. Gentil estime que l'élévation de la calcémie est nette 15 jours après l'administration d'une dose massive.

Nos résultats sont proches.

Nos résultats

Chez 21 enfants présentant un rachitisme grave, la calcémie passe en moyenne de 83,8 à 93 mg, tandis que l'aspect radiologique se transforme pour devenir celui du rachitisme en train de consolider. 10 enfants ont été suivis du stade de rachitisme consolidant à la guérison, la calcémie moyenne passe de 94,4 à 97,8 mg. La calcémie s'élève donc lentement et régulièrement après Vitamine D. Dans un seul cas la calcémie s'est abaissée

et, fait curieux au cours d'un rachitisme grave, elle est passée de 104 à 96, puis 94 mg pendant que l'enfant guérissait.

La calcémie paraît donc légèrement abaissée au cours du rachitisme, plus nettement au cours du rachitisme évolutif. Mais les grandes hypocalcémies ne sont pas l'apanage des grands rachitismes. Après Vitamine D, la réaction hypocalcémique paraît rare, la calcémie s'élève régulièrement.

La phosphorémie au cours du rachitisme

Données physiologiques

Le taux de la phosphorémie est moins stable que celui de la calcémie, d'ailleurs ses variations n'entraînent pas de perturbations cliniques. Le dosage sanguin ne mesure que le *phosphore plasmatique minéral*, mais il faut se souvenir qu'il existe 500 à 1.150 mg de phosphore par litre de globules, 100 mg dans les composants organiques du plasma, et que le phosphore minéral du sang ne représente qu'une infime partie du phosphore des liquides extracellulaires. Il est pourtant le seul utilisable, le seul filtrable, il paraît complètement ionisé.

La *phosphorémie normale* est nettement plus élevée chez l'enfant que chez l'adulte, traduisant l'activité de la Somathormone. Chez l'adulte, on admet les chiffres de 32 mg + ou — 5 mg, retenant une hypophosphorémie à 28 ou même 25 mg, l'hyperphosphorémie à plus de 40 mg. Chez l'enfant, on admet les chiffres suivants : 55 mg + ou — 5 mg avant un mois, 50 mg + ou — 5 mg de 1 an à 10 ans. L'hypophosphorémie débute au-dessous de 40 mg, l'hyperphosphorémie au-dessus de 70 mg.

Modifications physiologiques de la phosphorémie

Les *variations néonatales* de la phosphorémie semblent pour Bruck et Weintraub évoluer au sens contraire de celles de la calcémie, les enfants au lait de vache conserveraient plus longtemps une phosphorémie élevée.

Les *variations alimentaires* du phosphore sanguin sont plus nettes que celles du calcium. Farquarson observe chez l'adulte

que, sous régime riche en phosphore, la phosphorémie passe de 35 à 50 mg. Un régime hypophosphoré modifie peu la phosphorémie, car la phosphaturie baisse.

Les mécanismes régulateurs

Pour Reifenstein, le « phosphostat mechanism » existe comme le « calciostat mechanism », mais n'entre en jeu que quand seul le taux du phosphore est modifié.

La *sécrétion parathyroïdienne* est déclenchée aussi bien par l'hyperphosphorémie que par l'hypocalcémie (Albright et Reifenstein), l'existence de centres hypothalamiques régulateurs est discutée. La parathyroïde répond essentiellement à ce stimulus en inhibant la réabsorption tubulaire du phosphore et en élevant la phosphaturie.

La *somathormone* élève la phosphorémie.

La *Vitamine D* élève la phosphorémie, peut-être en favorisant secondairement l'absorption du phosphore, peut-être en mettant au repos la parathyroïde, peut-être en mobilisant les sels de l'os (Carlsson), mais l'élévation de la phosphorémie est admise actuellement.

L'A.T.10, dihydrotachystérol, possède pour Carlsson une action parallèle à celle de la Vitamine D et élève la phosphorémie. Pour Albright et ses élèves, l'augmentation de la phosphaturie prime l'augmentation de l'absorption calcique et l'A.T.10 serait hypophosphorémiante.

Les *lésions rénales glomérulaires* entraînent rapidement une élévation de la phosphorémie qui peut atteindre plus de 150 mg (Ravault). Lichtwitz observe cette modification dans 60 % des cas, mais l'hyperphosphorémie n'est pas toujours parallèle à l'intensité de la lésion rénale.

Les *altérations tubulaires congénitales*, diabète phosphoré (Toni, Debré, Fanconi) s'accompagnent d'une hypophosphorémie de mécanisme discuté, l'insuffisance d'absorption interviendrait autant que la fuite rénale.

Au cours du rachitisme

La phosphorémie est abaissée, sauf quand la tétanie prédomine sur le rachitisme. L'hypophosphorémie est décrite par Albright, Cathala, Houet, mais certains auteurs estiment qu'elle n'est pas constante (Barrière, Bentegat). Pour Albright, elle n'est qu'un phénomène secondaire : la carence d'absorption calcique entraîne une hypocalcémie et une hyperparathyroïdie responsables de la diminution du phosphore sanguin. Pourtant l'importance du taux du phosphore dans le sang nous paraît démontrée. *Dans le rachitisme banal, la calcification ne débute que lorsque le phosphore sanguin est revenu à la normale.* La Vitamine D élève la phosphorémie rapidement, 15 jours pour Gentil, 3 jours pour Houet, avant d'agir sur l'état osseux. Au cours du rachitisme hypophosphorémique, Lichtwitz a démontré récemment qu'on ne peut obtenir de recalcification et de réparation des fissures de Looser-Milkman que lorsque le phosphore sanguin se normalise, c'est-à-dire bien après que les énormes doses de Vitamine D administrées aient rétabli l'absorption intestinale de calcium, corrigé l'hypocalcémie, et même entraîné une hypercalciurie dangereuse. De même Lindquist confirme chez le rat rachitique l'existence d'une corrélation valable entre le délai d'élévation du PS et celui de fixation sur l'os. *Ainsi l'hypophosphorémie joue un rôle important dans la genèse des lésions osseuses et dans l'absence de dépôt calcique.* Cette théorie de la prééminence du phosphore avait été proposée déjà par Rominger en 1939.

Nos résultats

Nous avons dosé la phosphorémie chez 35 rachitiques et repris les résultats de 9 témoins.

R évolutif	15 cas - 35 mg/l
R consolidants	30 cas - 51,3 mg/l
Témoins	9 cas - 58 mg/l

La phosphorémie est nettement abaissée au cours du rachitisme, sa baisse est proportionnelle à l'intensité des lésions.

Nous avons étudié les variations de la phosphorémie dans les jours et les mois qui suivent l'administration de Vitamine D.

Quatre jours après administration de 15 mg de Vitamine D2 chez 18 enfants dont la phosphorémie était subnormale auparavant, nous constatons 11 fois une baisse légère, 6 fois une élévation du phosphore. La fréquence de la baisse précoce confirme les constatations de Zetterstrom et Winberg, de Lindquist, la phosphorémie s'élève lentement et seulement huit jours après l'apport de Vitamine D.

Chez 12 enfants nous suivons la phosphorémie au cours des trois mois qui suivent la cure vitaminique. La phosphorémie s'élève et se normalise dans 11 cas, tandis que l'amélioration se poursuit. Dans 1 cas la phosphorémie est passée de 44,5 à 34 mg, l'aspect radiologique ne s'est pas modifié, cet enfant a guéri et reste actuellement stabilisé, ce qui permet d'éliminer le diabète phosphoré.

Ainsi la Vitamine D élève la phosphorémie, l'action est lente et demande plusieurs jours, l'action est durable puisqu'une seule dose de charge suffit à ramener à la normale la phosphorémie dans le rachitisme commun.

Les phosphatases alcalines dans le rachitisme

Ces enzymes existent dans tous les tissus vivants, au niveau de l'os elles sont synthétisées par les ostéoblastes, les cellules du cartilage hypertrophique et les fibroblastes de la zone sous-périostée (Robison). Elles sont abondantes, 0,20 à 0,80 U. Bodansky par gramme de substance osseuse. Elles dissocient ions PO_4 des esters phosphoriques du sang, sont indispensables à la libération de l'acide ribonucléique et permettent la synthèse protéique.

Le taux est normalement plus élevé chez l'enfant que chez l'adulte : 12 à 15 Unités King Armstrong, 5 à 14 Unités Bodansky, 3 à 8 Unités Roberts.

Un syndrome récemment démembré : l'hypophosphatasie (Rathbun, 1948), a permis de confirmer l'importance de la phosphatase alcaline. Cette affection familiale est caractérisée dans les formes majeures par un rachitisme précoce avec cranio-tabès et grosse réaction périostée, l'atteinte de l'état général, l'insuffisance rénale de la néphrocalcinose accompagnent le

TABLEAU II

TABLEAU N°2								
NOM	P.S. av.	P.S. ap.	NOM	P.S. av.	P.S. ap.	NOM	P.S. av.	P.S. ap.
ADAR.	54,5	47	MACE.	60,5	58	BELB.	43	49
ADAM.	54	47	MOUL.	55	51	BOUC.	49,5	57
BOUB.	75	52,5	PERE	66	63	MAUR.	61	62
CHAI.	69	65	PETI.	57	50	BERH.	46	49
CHAO.	67	48	AMAR.	45	52	PINT.	56	56,5
FURI.	78	57,5	AMRA.	48	53	CLEM.	26	32
HOUH.	63	57	BELB.	59,5	61			
P.S. av. Phosphore sanguin en mg/ litre avant Vitamine D P.S. ap. Phosphore sanguin en mg/ litre après Vitamine D								
Etude de la phosphorémie dans les jours qui suivent l'administration de 15 mg de Vitamine D								

Phosphorémie dans les huit jours qui suivent
l'administration de Vitamine D.

TABLEAU III

TABLEAU N° 3			
NOM	PHOSPHOREMIE avant Vit. D	DELAI en jours	PHOSPHOREMIE après Vit. D
CLEM	26	30	32
CHAO	28	30	67
HOUH	34	30	65
GRAN	41,5	30	55
KOUD	44,5	45	50
LACR	32	45	42
FURI	36	60	78
MANN	23	90	45
BOUH	28,5	90	38
BATA	25,5	120	53
BENZ	44,5	30	34

Phosphorémie dans les mois qui suivent
l'administration de Vitamine D.

syndrome. La craniosténose et l'hypertension intracrânienne sont à redouter dans les formes graves. La zone d'ossification est délabrée, irrégulière, envahie par le cartilage hypertrophique qui ne peut s'ossifier. L'exploration biologique montre un effondrement du taux des phosphatases, tandis que calcémie et calciurie sont élevées, car le calcium ne peut être fixé sur les os. Il existe une augmentation de l'élimination urinaire de phosphoéthanolamine, substance détruite normalement par la phosphatase pour libérer les sels nécessaires à l'ostéogénèse.

Ainsi les phosphatases apportent un reflet de l'activité de l'ostéoblaste. Elles diminueront dans les ostéopétroses et le scorbut (Irving), augmenteront dans toutes les ostéomalacies (Albright). Les phosphatases seront donc augmentées dans le rachitisme.

L'élévation varie avec l'intensité du rachitisme, elle est très importante dans la spasmophilie. Nous avons observé au cours du rachitisme une élévation nette des phosphatases, élévation proportionnelle à l'évolutivité de l'affection.

Dans les 14 rachitismes évolutifs les phosphatases atteignent en moyenne 27 U.R., dans les 20 rachitismes consolidants elles sont de 12,2 U.R., chez les 6 témoins de 9,6 U.R. Ainsi *nos résultats confirment les constatations générales et l'élévation des phosphatases alcalines au cours du rachitisme.*

CHAPITRE II

EXPLORATIONS URINAIRES AU COURS DU RACHITISME

La calciurie

Rappel physiologique

L'excrétion urinaire du calcium est un phénomène mal connu. L'intérêt des dosages de la calciurie dans le diagnostic d'affections osseuses ou rénales est démontré, mais le mécanisme intime de l'excrétion reste mystérieux.

Le *taux du calcium urinaire* est variable, la normale va de 90 à 200 mg chez l'adulte, 2 à 3 mg/kg chez l'enfant. Pourtant Dancaister a montré que chaque individu élimine une quantité assez fixe et peu variable de calcium.

Nature et origine du calcium urinaire. Les études avec Ca 45 et P 32 (Bronner et coll.) (Geissberger et coll.) ont permis de déterminer l'origine du calcium excrété chaque jour par le rein. 80 % est d'origine endogène, tiré de l'os, 20 % vient directement de l'alimentation en traversant l'organisme sans s'y fixer. Ainsi le calcium urinaire suit peu les modifications du régime alimentaire. Il persiste une *perte calcique obligatoire* au cours du régime sans calcium, 125 mg environ (Reifenstein) et au cours du jeûne complet prolongé (150 mg après 30 jours de jeûne dans l'expérience célèbre de Bénédicte en 1915). Pourtant les *variations du régime* peuvent intervenir. Steggerda et Mitchell ayant eu la patience de pratiquer des bilans sur eux-mêmes pendant des mois, constatent que la calciurie s'élève quand le régime s'élargit : passage de 95 à 170 mg par jour quand le régime passe de 180 à 800 mg par jour. De même des observations personnelles nous ont

montré que chez le vieillard l'hypocalciurie est plus fréquente quand le régime est pauvre en calcium, mais si les variations sont parallèles elles sont loin d'être d'une amplitude égale, l'apport calcique peut passer du simple au double tandis que la calciurie augmentera de 30 à 70 mg au maximum et on peut retenir la notion proposée par G. Richer : *le bilan calcique est équilibré non par l'excrétion urinaire, mais par la quantité rejetée dans les fécès.*

Calciure et calcémie

Le calcium est-il une substance à seuil : Wilkins, Williamson et Freeman, cités par Richet, ont constaté un arrêt de l'excrétion quand la calcémie baisse au-dessous de 65 à 68 mg/l, mais Paupe estime que le calcium urinaire est indépendant du calcium sanguin : des hypocalcémies même importantes laissent persister souvent une calciurie appréciable, malgré une calcémie normale la calciurie subit des variations importantes. Dans la thèse de Mme Freycon 6 enfants rachitiques présentent une calcémie inférieure à 65 mg, la calciurie est nulle une seule fois, elle est 4 fois inférieure à la normale, une fois elle est normale. Peut-être cette fuite calcique persistante est-elle un stigmate des lésions tubulaires du rachitisme.

Rappelons enfin que l'acidose élève la calciurie et que l'alcalose la diminue.

Mécanismes intimes de l'excrétion urinaire

Au niveau du glomérule, seule la portion ultrafiltrable non liée aux protéines traverse la membrane. Celle-ci représente 55 à 75 % du calcium sanguin, 9 à 12 gr du calcium sont filtrés en 24 heures et se présentent à la réabsorption tubulaire. On peut admettre que 97 à 99 % du calcium est réabsorbé, seul le calcium ionisé paraît facilement réabsorbé, par contre les sels ultrafiltrables non ionisés, sulfates et citrates en particulier ne seraient pas réabsorbés (Bernibollin). Le mécanisme de la réabsorption calcique est différent de celui qui préside à la récupération des ions Na et K. Chen et Neuman ont montré que les inhibiteurs de l'anhydrase car-

bonique augmentent les taux de la natrurie tandis que la phloridzine le dinitrophénol, l'azide de Na n'agissent pas sur ces ions, mais sont capables de bloquer la réabsorption du Ca. Ce mécanisme est un phénomène actif demandant la mise en jeu des systèmes de phosphorylation. Ainsi *l'excrétion urinaire dépendrait donc en grande partie du taux du calcium ultrafiltrable non ionisé*, cette constatation expliquerait pour Irving l'indépendance relative du calcium urinaire vis-à-vis du calcium sanguin, le rôle de l'acidose, qui libère le calcium de ses liaisons protéiques, et le rôle de l'acide citrique, qui augmente le taux du calcium ultrafiltrable non ionisé.

La sécrétion active de calcium par le tubule est possible, mais n'est pas démontrée.

Les mécanismes régulateurs de l'excrétion calcique

Les modifications de la calciurie sous l'influence de la Parathormone, de la Vitamine D et de l'A.T.10 sont bien connues, pourtant l'existence même d'une action directe reste discutée.

Il est établi depuis longtemps que la thyroxine (Aub, 1929), la somathormone (Scriven et Bryan, 1935), l'A.C.T.H. et la cortisone (Bauer et Aub, 1941) élèvent la calciurie. Il semble que ce soit par un mécanisme d'ostéoporose et de lyse osseuse. Milhaud et Aubert montrent qu'au cours des ostéoporoses la calcémie n'est pas modifiée, mais la vitesse de fixation sur l'os du calcium alimentaire diminue, la vitesse d'élimination urinaire augmente et le calcium absorbé est excrété dans les urines sans avoir été fixé.

L'action des *hormones génitales* a été mise en évidence par Albright, traitant des ostéoporoses. La calciurie baisse nettement chez le sujet ostéoporotique, après administration prolongée d'hormones de synthèse. Le processus initial paraît osseux, le rein n'étant que le témoin d'une meilleure fixation calcique. Pour Selye, les androgènes agiraient directement sur le rein et seraient capables d'améliorer la valeur fonctionnelle totale du rein, ce mécanisme intervient donc peu en dehors des cas pathologiques.

L'action de la *parathormone* sur le rein paraît à l'heure actuelle complexe. L'hyperparathyroïdie s'accompagne habituellement d'une *hypercalcémie avec hypercalciurie*, mais les variations de la calciurie sous parathormone ne paraissent pas seulement le reflet de l'élévation de la calcémie : les extraits agissent aussi sur *l'excrétion de l'eau, des ions basiques et l'excrétion du phosphore*. La parathormone injectée par voie veineuse entraînant une vasodilatation généralisée et une augmentation du flux plasmatique rénal (Gersberg), les extraits inhibent la réabsorption de l'eau et augmentent la diurèse aqueuse (Ebstein, 1959), ils favorisent l'acidose sanguine en inhibant l'excrétion des ions H (Robbins). Ainsi l'une des hormones parathyroïdiennes possède certainement une action directe qui aboutit à l'augmentation de la filtration glomérulaire et la diminution de la réabsorption tubulaire des cathions et de l'eau. Par ce mécanisme, la parathormone peut élever la calciurie.

D'autres mécanismes sont invoqués par les auteurs. Greenwald et Gross, Mc Lean et Hastings estiment que la parathormone favorise la *formation de « calcium X »*, complexe soluble éliminé par le rein. Gross estime que l'hormone agit par l'intermédiaire des modifications protéiques : *augmentant le taux du calcium ionisé*, elle accroît le taux du calcium filtrable.

Enfin la parathormone pourrait dans certaines conditions faire baisser la calciurie. Albright, en 1929, étudie l'effet de l'extrait parathyroïdien au cours du régime pauvre en calcium, il constate que la calciurie n'augmente pas au cours des premières heures qui suivent l'injection de parathormone.

Il est donc difficile de conclure actuellement sur l'action directe de la parathormone. Reifenstein semble résumer les avis en considérant que *l'hypercalciurie est secondaire à l'hypercalcémie elle-même provoquée par la lyse osseuse, l'augmentation de la calciurie est favorisée simultanément par l'augmentation du flux plasmatique rénal*.

L'action de la Vitamine D sur l'élimination urinaire du calcium est encore discutée. On admet que l'hypercalciurie qui apparaît rapidement chez l'individu normal après Vitamine D est due à une augmentation de l'absorption intestinale. Houet confirme que chez l'enfant normal la baisse du calcium fécal et l'élévation du calcium urinaire sont parallèles. Pourtant pour

Carlsson l'action première est osseuse et l'hypercalciurie est secondaire à la mobilisation des ions ; enfin certains auteurs attribuent à la Vitamine D une *action directe rénale d'hypercalciurie*. Reifenstein pense que la Vitamine D abaisse le seuil de filtration du calcium. Litwack et coll., étudiant des cas d'hypercalciurie avec hypocalcémie au cours d'accidents d'hypoparathyroïdisme, estiment que la Vitamine D favorise l'excrétion urinaire en inhibant la réabsorption tubulaire du calcium. Jackson et Dancaster, comparant les syndromes d'hypercalciurie idiopathique et d'hypervitaminose D, se demandent si la Vitamine D n'augmente pas avant tout l'élimination urinaire du calcium par inhibition de la réabsorption, l'accroissement de l'absorption étant secondaire à la fuite rénale. Ainsi l'action première de la Vitamine D pourrait être rénale.

La Vitamine D élève certainement la calciurie soit par action directe, soit par augmentation de la masse calcique circulante.

L'état du rein possède un rôle évident dans l'élimination du calcium. Les quantités normalement excrétées sont faibles et l'altération glomérulaire retentira d'autant plus nettement sur la filtration du calcium. L'hypocalciurie est un signe fidèle et précoce d'insuffisance rénale pour Lichtwitz. Laufer rappelle que l'importance de l'hypocalciurie est le plus souvent sans rapport avec le degré de l'insuffisance rénale, et des travaux personnels nous ont montré que chez le vieillard la clearance uréique peut être effondrée alors que la calciurie reste normale. Le mécanisme de cette hypocalciurie semble en fait plus complexe qu'une simple diminution de la filtration. La calcémie baisse souvent, alors qu'il devrait exister une rétention. Pour Mitchell l'hypocalciurie est secondaire à l'hypophosphaturie, l'excès de phosphore ne peut être éliminé par le rein, et passe dans les selles en entraînant le calcium. Pour Lichtwitz, l'altération rénale entraîne une diminution de l'absorption, réalisant un véritable barrage intestinal destiné à protéger le rein.

Les lésions tubulaires entraînent habituellement une élévation de la calciurie. La *baisse du seuil du calcium*, due à une lésion proximale, pourrait expliquer les hypercalciuries idiopathiques et l'hypercalciurie par infection urinaire du syndrome d'Albright, par contre l'acidose hyperchlorémique d'Albright avec hypercalciurie est due à une lésion du tube rénal devenu incapable de réaliser une ammoniogénèse suffisante et d'économiser les bases fixes.

Au cours du rachitisme

La calciurie est abaissée au-dessous des chiffres de 2 mg/kg, considérés comme normaux par Polonovski et Colin. L'hypo-calciurie du rachitisme est signalée par Albright, Shapira, Elliot, Royer, Denys, mais Gentil, Freycon insistent sur le fait que la baisse de la calciurie n'est pas proportionnelle à l'intensité du rachitisme.

Résultats personnels

Nous avons pratiqué des dosages de la calciurie dans 33 cas de rachitisme. *La calciurie est nettement abaissée et cette diminution est proportionnelle à l'intensité et à l'évolutivité du rachitisme.*

Rachitisme évolutif	11 cas, calciurie moyenne 1,33 mg/kg
Rachitisme consolidant	12 cas, calciurie moyenne 1,70 mg/kg
Témoins	10 cas, calciurie moyenne 3,8 mg/kg

L'épreuve d'hypercalciurie par injection intraveineuse de calcium

Elle a été proposée par Mc Cance et Widdowson et répandue en France par Lichtwitz. L'injection d'une faible quantité de calcium (176 mg chez l'adulte) n'entraîne pas de freinage parathyroïdien et les modifications urinaires sont le reflet de la capacité de fixation osseuse. L'individu normal élimine 20 à 40 % du calcium fourni en supplément, l'ostéoporotique ne fixe pas et élimine rapidement plus de 50 % de la dose injectée, l'ostéomalacique fixe beaucoup et l'élimination est faible : moins de 10 %.

Chez l'enfant nous avons injecté 88 mg de Ca seulement, car la masse de dilution est beaucoup plus faible. La technique comprend l'étude de la calciurie de 9 à 18 heures avant et après injection de calcium. Le premier jour sert de témoin, le deuxième jour permet de doser la quantité supplémentaire de calcium éliminée.

La réalisation n'est pas très facile, puisqu'elle demande le recueil soigneux des urines et elle comprend une injection intra-

EPREUVE DE CHARGE PAR INJECTION INTRAVEINEUSE DE CALCIUM

Nom	Calciurie de 9 h. à 18 h. la veille de l'injection en mg	Calciurie de 9 h. à 18 h. après injection de 88 mg	Elimination supplémentaire	Pourcentage d'élimination du Ca injecté
AMAR	3,90	5,80	+ 1,8	2,4 %
BENS	14,2	6,80	— 7,40	0
BOUR	17,8	9	— 8,8	0
KARI	15	11	— 4	0
DURI	7,8	4,6	— 3,2	0
TENA	12,2	13,9	+ 1,7	2 %
CLEM	5,8	8,25	+ 2,35	3 %
BAM	0,8	3,50	+ 2,70	3 %

Rachitisme évolutif

BOUB	13,25	8	— 5,25	0
RUIZ	3,78	5,7	+ 2,18	2,5 %
KADR		14	+ 3	3,5 %
MACE	8,1	12,1	+ 4	5 %
PINT	20,4	23,7	+ 3,3	4 %
MAUR	3,15	7,4	+ 4,25	5 %
CHAO	1,8	6,6	+ 4,8	
HOUH	4,8	11,4	+ 6,6	8 %
ADAM	7,6	18	+ 10	13 %
PERE	12	18	+ 6	7 %
RODR	3,5	14,4	+ 11	13 %
BATA	1,76	14,6	+ 13	15 %
BERM	4,5	18,6	+ 14	16 %

Rachitisme consolidant

PITI	4	35	+ 31	35 %
PIGN	5,1	34	+ 29	35 %
CHAI	5,67	12,5	+ 7	8 %
GRAN	8,60	20	+ 11,40	13 %
AMEA	18	87	+ 69	86 %
MOUL	37,6	34	0	0

Enfants témoins

veineuse. Les erreurs seront donc nombreuses : injection incomplète ou paraveineuse, pertes d'urines, dosages sur de petites quantités avec des concentrations faibles. Pourtant l'épreuve paraît suffisamment fidèle malgré ces risques et paraît refléter l'intensité du besoin calcique (Tableau IV).

Chez les 6 enfants qui ont servi de témoins, l'élimination varie de 8 à 86 % avec une moyenne de 30 % environ. Ainsi l'enfant normal, malgré un métabolisme calcique élevé et un large besoin de calcium, élimine une assez grande partie du calcium apporté en supplément, il réalise spontanément l'équilibre grâce à une absorption large.

Le rachitique grave élimine peu, puisque 4 fois la calciurie diminue après injection, 4 fois la calciurie augmente légèrement, l'enfant éliminant moins de 3 % du calcium injecté. Ainsi le rachitique retient immédiatement les milligrammes supplémentaires de calcium apportés artificiellement.

Les enfants en train de guérir éliminent de 0 à 16 % du calcium, la réponse est donc loin d'être homogène. Il est probable que les enfants qui éliminent mieux sont plus proches de la guérison complète.

L'épreuve au calcium intraveineux apporte des renseignements intéressants chez l'enfant. Le comportement de l'enfant normal est comparable à celui de l'adulte normal, celui de l'enfant rachitique proche de celui de l'adulte ostéomalacique, l'intensité de la fixation paraît proportionnelle à la gravité de la lésion et à l'intensité du besoin.

L'épreuve d'hypercalciurie après administration de 15 mg de vitamine D

Nous avons étudié chez l'enfant *la réponse à la Vitamine D* en utilisant la technique que Lichtwitz propose chez l'adulte. D'après cet auteur, l'administration de 30 mg de Vitamine D entraîne une élévation de 50 à 100 mg de la calciurie chez l'individu normal, de 100 à 200 mg chez l'ostéoporotique dépourvu d'ostéoïde, alors que la calciurie baisse jusqu'à devenir presque nulle chez l'ostéomalacique dont les tissus fixent le calcium.

Nous avons pratiqué l'épreuve chez l'enfant en dosant la calciurie pendant trois jours, puis les 5^e, 6^e et 7^e jours après administration de 15 mg de Vitamine D. Chez les 9 rachitiques graves, la calciurie baisse 4 fois et s'élève 5 fois, mais jamais de plus de 0,7 mg/kg chez les 7 témoins, la calciurie diminue 1 fois et augmente 6 fois, l'élévation maximum étant de 1,8 mg/kg (Tableau I).

Ainsi le comportement des 3 groupes est nettement différent. Les premiers fixent la totalité du calcium qu'ils absorbent dès qu'on fournit la Vitamine D, l'ossification déclenchée entraîne un large besoin de calcium et la calciurie baisse. Chez les enfants en train de guérir, le besoin de calcium est élevé, mais la calcification est en route depuis quelque temps et on observe beaucoup moins souvent une baisse de la calciurie. Chez l'enfant normal, l'augmentation de l'absorption est régulièrement compensée par une augmentation de l'élimination. *L'épreuve de la Vitamine D paraît donc assez sensible chez l'enfant, traduisant bien l'existence de l'ostéomalacie, puisque la calciurie diminue au cours de l'affection, tandis que chez le témoin l'élévation est appréciable aux 5^e, 6^e et 7^e jours après apport de vitamine.*

Chez les 18 consolidants, la calciurie diminue 6 fois et augmente 12 fois de 0,2 à 2 mg/kg.

La phosphaturie

Rappel physiologique

L'élimination urinaire du phosphore est proportionnellement plus importante que celle du calcium, puisqu'elle représente suivant les auteurs 50 % (Lichtwitz) à 60 % (Paupe et Bernier) du phosphore ingéré, soit des chiffres infiniment plus importants que pour le calcium, 400 à 800 mg par jour chez l'adulte, 300 à 600 mg chez le nourrisson au lait de vache, 20 à 50 mg chez le nourrisson au sein (Paupe).

Les variations nyctémérales ont été étudiées par Kleitman, Ollatos, Duc, Gersberg, la phosphaturie basse au matin s'élève pour atteindre son maximum entre 16 et 20 heures, puis elle retombe au cours de la nuit.

Mécanisme intime. Dans le rein, le phosphore filtré au niveau du glomérule est en grande partie réabsorbé par le tubule : 90 % dans les conditions normales. Après surcharge en phosphore, on observe trois stades :

1° La phosphaturie n'apparaît pas, car la réabsorption tubulaire augmente parallèlement.

2° La phosphaturie apparaît et augmente peu à peu, la réabsorption tendant vers un maximum.

3° La phosphaturie augmente avec la phosphorémie.

Le Tm des phosphates varie de 2 à 5 mg/mn pour Lestradet, 4,5 à 5,5 mg pour Paupe. Les microponctions ont prouvé que la réabsorption a lieu au niveau du tube proximal.

Le phosphore minéral du filtrat est transformé en phosphore organique dans la cellule, puis redevient inorganique pour franchir le pôle vasculaire. La réabsorption tubulaire diminue après surcharge en glucose et augmente après phloridzine, ce qui suggérerait une compétition de réabsorption entre phosphate et glucose. Enfin Nicholson, Sheperd et Geesberb pensent qu'une excrétion active de phosphore est possible au niveau du tubule distal.

L'action des parathyroïdes a été mise en évidence par Ellsworth et Albright en 1929. *La réabsorption tubulaire diminue et la phosphaturie augmente après injection d'hormone.* Les expériences récentes au microscope électronique de Engfeld et coll., citées par Lichtwitz, montrent que les mitochondries diminuent dans les cellules tubulaires tandis que les corps microscopiques considérés comme des précurseurs augmentent. Les parathyroïdes inhiberaient les enzymes capables de transformer le phosphore minéral en phosphore organique. Rappelons que l'hormone parathyroïdienne provoque une élévation du débit glomérulaire indépendante de l'action sur la réabsorption. Handler et coll. ont montré que la filtration augmente quand l'extrait est injecté par voie veineuse, tandis que si l'injection est faite par voie sous-cutanée il n'y a pas de modification du taux de filtration glomérulaire. Pourtant certains auteurs estiment que l'élévation de la phosphaturie traduit seulement la surcharge phosphorée due à la brutale lyse osseuse. Ces constatations confirment l'hypothèse de la pluralité des hormones parathyroïdiennes, mais *une action directe sur la réabsorption semble admise par la plupart des auteurs.*

La *cortisone* (Roberts, 1953) et la *triiodothyronine* (Rubini, 1958) possèderaient une action phosphaturique par inhibition de la réabsorption tubulaire.

La *Vitamine D* peut modifier l'excrétion urinaire du phosphore par différents mécanismes, elle freine la parathyroïde en élevant la calcémie et de ce fait, abaisse la phosphaturie. D'autre part, elle agit directement sur le rein en élevant la phosphaturie.

La *freination parathyroïdienne* a été mise en évidence par Crawford : chez le rat, la Vitamine D dissipe l'hyperparathyroïdie due à la carence calcique. Cette action antiparathyroïdienne est prédominante pour Thiers, et pour Lichtwitz qui considère que le freinage de l'activité parathyroïdienne par la Vitamine D est un des processus les plus efficaces dans le traitement de l'ostéomalacie. Pourtant la Vitamine D, sans agir directement sur l'absorption du phosphore, la favorise puisqu'elle diminue le taux du calcium fécal et donc la formation de phosphates tricalciques insolubles. Enfin l'action directe rénale hyperphosphaturique de la Vitamine D paraît démontrée. Albright a observé une hyperphosphaturie post-vitaminique chez l'hypoparathyroïdien. Zetterstrom la constate bien avant l'élévation de la phosphorémie au cours du traitement du diabète phosphoré. Crawford la confirme chez l'animal parathyroïdectomisé. Le mécanisme intime reste discuté, soit augmentation de la filtration glomérulaire (Reifenstein), soit inhibition de la réabsorption. Aussi chez l'individu normal la phosphaturie s'élève régulièrement après Vitamine D.

Nous avons vu que deux opinions s'opposaient sur l'action rénale de l'A.T.10. Pour Albright et coll. l'A.T.10 agit électivement sur le métabolisme phosphoré et élève avant tout la phosphaturie, pour Carlsson l'action principale du dihydrotachystérol porte sur la mobilisation des sels osseux et l'élévation de la phosphaturie n'est pas plus importante que celle observée après Vitamine D.

Les *altérations rénales* modifient la phosphaturie comme la calciurie. L'atteinte glomérulaire entraîne une baisse de la phosphaturie et une élévation du phosphore sanguin. Laufer constate que dans 37 cas de néphrite chronique la moyenne des phosphaturies est à 340. Il note que l'augmentation du phosphore sanguin n'est pas toujours parallèle à la diminution de la phosphaturie et à l'intensité de l'atteinte rénale.

Les atteintes *tubulaires* congénitales modifient la phosphaturie. Le rachitisme hypophosphorémique décrit par Albright est marqué par une baisse de la phosphorémie et une augmentation de la phosphaturie, pour Fanconi et Girardet le trouble tubulaire est prédominant, mais Zetterstrom et Winberg ont prouvé que l'élimination urinaire de phosphore diminue quand l'apport diminue, ce qui paraît incompatible avec une insuffisance tubulaire primitive. Le syndrome de Toni-Debré-Fanconi est marqué à sa phase de début par une diminution de la réabsorption du phosphore associée aux fuites de glucose, acides aminés et bases fixes. Clay et Darmady, cités par Debré, ont mis en évidence par microdissection la lésion du tube proximal, très court et contourné en col de cygne.

Au cours du rachitisme

Les variations de la phosphaturie sont discutées, il faut tenir compte du fait que le taux moyen du phosphore urinaire est variable d'un individu à l'autre et d'un jour à l'autre avec le régime. Les chiffres varient chez l'adulte entre 400 et 800 mg par jour, chez l'enfant de 20 à 35 mg/kg par jour (Polonovski). Des études plus nombreuses permettront peut-être de réduire ces marges.

Pour la plupart des auteurs, *la phosphaturie s'abaisse* au cours du rachitisme (Albright, Cathala, Elliot, Park). Pour Gentil, une phosphaturie normale au cours d'un rachitisme grave doit faire penser à une lésion tubulaire. D'ailleurs dans les ostéomalacies de l'adulte, Serre montre la baisse de l'élimination de P 32. Pourtant pour Snaper et Nathan la phosphaturie est normale, pour Harisson elle est augmentée par trouble de la réabsorption tubulaire qui guérira sous Vitamine D. Mme Freycon observe des chiffres très variables puisque dans ses observations la phosphaturie varie de 1 à 75 mg par kg. Nous manquons de dosages chez l'enfant normal, nous avons constaté une baisse relative de la phosphaturie chez le rachitique évolutif, puis la phosphaturie moyenne est dans 10 cas de 22,3 mg, tandis qu'elle passe à 30,7 mg au cours de la consolidation (13 cas). Nos chiffres sont assez homogènes puisque les chiffres extrêmes s'étendent de 5,3 à 36 mg par litre au cours du rachitisme grave, de 16,6 à 52 mg au cours de la consolidation.

Ainsi la *phosphaturie* est basse dans le rachitisme évolutif sans toutefois devenir inférieure aux taux considérés comme normaux.

La clearance phosphorée

Le calcul de la clearance du phosphore ne donne qu'un aspect incomplet du passage du phosphore à travers le rein, en fait il serait plus intéressant de calculer le coefficient de réabsorption en mesurant simultanément clearance phosphorée et clearance glomérulaire, pourtant la clearance donne un repère sur le rapport phosphore sanguin-phosphore urinaire. La clearance est calculée d'après la phosphaturie des 24 heures qui suivent la prise de sang pour phosphorémie suivant la formule :

$$\text{clearance en cc/mn} = \frac{\text{phosphaturie des 24 h.} \times 1.000}{\text{phosphorémie} \times 1.440} \times \frac{1,73}{\text{surface de l'enfant.}}$$

La clearance normale de l'enfant varie dans de larges limites. Seringue, après une revue des dosages de la littérature et de ses propres résultats, l'évalue de 4 à 14 cc/mn.

Au cours du rachitisme, Mme Freycon observe une élévation des clearances pendant la phase évolutive avec un retour à la normale au cours de la consolidation. Cet auteur observe une diminution de la clearance au cours des rachitismes avec hypocalcémie. Paupe et coll. observent de même assez souvent une clearance basse.

Nos résultats

Rachitisme évolutif	9 cas, clearance moyenne 16,4 cc/mn
Rachitisme consolidant	13 cas, clearance moyenne 13,9 cc/mn

La clearance paraît modérément élevée au cours de la phase évolutive du rachitisme, ce résultat est expliqué par la baisse nette de la phosphorémie et la baisse beaucoup moins importante de la phosphaturie traduisant l'hyperactivité parathyroïdienne.

CHAPITRE III

BILAN CALCIQUE ET PHOSPHORE AU COURS DU RACHITISME

Nous avons tenté de pratiquer des bilans chez des rachitiques pour mesurer la quantité de calcium qui peut être fixée malgré la carence en Vitamine D.

Absorption du calcium

L'absorption du calcium a lieu dans la portion acide du grêle, elle sera influencée par différents facteurs : acidité du chyme, vitesse du transit, présence de Vitamine D et de ce fait sécrétion biliaire, qualité et quantité du calcium proposé, qualité de la ration.

La *sécrétion d'acide chlorhydrique* paraît indispensable. Les sels de calcium sont dissociés en ions avant de traverser la membrane, on connaît des ostéomalacies après gastrectomie (Mathieu). Pourtant chez le vieillard l'anachlorhydrie est courante (Binet et Bourlière) sans entraîner d'ostéomalacie et l'apport de solutions acidifiantes n'améliore pas le syndrome ostéomalacique (Lichtwitz). La *sécrétion biliaire* favorise l'absorption, car elle est indispensable à la digestion des graisses, donc de la Vitamine D, elle favorise l'émulsion des savons calciques insolubles. Les lésions osseuses sont habituelles au cours des ictères par rétention du nourrisson (Rossier). L'*accélération du transit*, les diarrhées, la sprue entravent la fixation du calcium, la maladie coeliaque, la mucoviscidose entraînent habituellement un rachitisme.

La *Vitamine D* est un des agents les plus importants de l'absorption calcique. Greenberg montre que le taux d'absorption atteint 85 % du calcium ingéré après administration de Vitamine D. Houet vérifie que cette action survient aussi bien chez

l'enfant sain que chez le rachitique, mais l'augmentation d'apport est compensée chez l'individu sain par une augmentation de l'élimination urinaire tandis que le rachitique fixe tout le calcium qui lui est fourni. Harrisson constate que chez le rat l'absorption dans la partie haute du grêle n'est pas modifiée par la Vitamine D, mais qu'elle apparaît dans le dernier tiers du grêle et dans le gros intestin. *La Vitamine D n'est donc pas absolument indispensable à l'absorption et l'absorption peut avoir lieu en l'absence de Vitamine D grâce aux lois physiques d'osmose* (Lindquist). Le mécanisme intime est encore sujet à discussion, pour Zetterstrom et Lumjgren elle stimule l'activité phosphatasique des cellules de la paroi intestinale, l'absorption de calcium dépendant de phénomènes de phosphorylation. Lindquist constate un ralentissement du transit gastrique après Vitamine D et Houet une augmentation du poids des selles qui deviennent volumineuses et grasses alors que leur teneur en calcium diminue.

Les activités hormonales jouent peu dans l'absorption : la *parathormone* la favorise sans doute par son action sur le métabolisme citrique, les *hormones génitales* aussi, le calcium fécal diminue sous traitement d'œstrogènes (Albright), mais cet effet n'est manifeste que chez l'individu déjà décalcifié. La *cortisone* entraîne une augmentation du calcium fécal peut-être en augmentant l'excrétion de calcium endogène (Lichtwitz). Le rein jouerait un rôle dans l'absorption : au cours des néphrites glomérulaires un mécanisme protecteur d'origine intestinale inhiberait l'absorption pour éviter l'excès de calcium et la surcharge rénale (Lichtwitz).

La *qualité et l'équilibre du régime* interviennent dans l'absorption. L'exemple le plus net est fourni par le lait féminin qui contient trois fois moins de calcium que le lait de vache (300 mg), très peu de Vitamine D (5 à 40 U/I) et qui possède un remarquable pouvoir antirachitique. Celui-ci semble dû à la présence de protéines hautement digestibles et à la teneur élevée en lactose : Fournier montre que ce sucre augmente l'absorption quand on l'introduit dans une anse intestinale isolée. La présence de *certaines anions* modifie l'absorption. La carence phosphorée permet la constitution d'un rachitisme expérimental (Mouriquand), mais l'excès de *phosphore* fixe le calcium dès que celui-ci est ionisé et le précipite sous forme de

phosphates insolubles et inabsorbables. En fait Albright, Nicolaysen constatent que l'apport large de phosphore ne modifie pas l'absorption calcique chez l'homme.

L'*acide phytique* en excès peut fixer le calcium et rendre la balance négative (Mc Cance et Widdowson). Cette propriété est utilisée par Lichtwitz pour stopper l'absorption calcique et mettre en évidence l'origine du calcium urinaire. Pourtant Irving et Nicolaysen constatent que chez le rat l'adjonction au régime d'acide phytique rend négative la balance pendant quelques temps, puis le phénomène est compensé et l'hydrolyse des phytates peut être réalisée. Les constatations sont identiques pour les *oxalates*, ceux-ci sont très mal absorbés (Shermann) si l'apport est large, mais l'organisme peut s'adapter et devenir apte à dissocier les oxalates (Nicolaysen). Par contre, la présence de *citrates* favorise la formation de complexes solubles non ionisés facilement absorbables.

La *composition générale, l'équilibre et la variété* du régime interviennent dans l'absorption du calcium. Un large apport protéique augmente la fixation (Schapira, Kunerth). L'excès de graisses inhibe l'absorption calcique, favorisant la formation de savons insolubles, mais les graisses sont indispensables car elles sont le véhicule de la Vitamine D. Heggenos a constaté que les antibiotiques intervenaient, tous augmentent la fixation sauf la néomycine.

Résultats personnels

Nous avons tenté de pratiquer des bilans calciques et phosphorés chez des rachitiques pour mesurer la quantité de calcium qui peut être fixée malgré la carence en Vitamine D. Nous avons recueilli selles et urines pendant trois jours et pesé les qualités d'aliments ingérés en nous rapportant aux tables pour évaluer l'apport phosphocalcique.

L'examen des résultats nous a montré que *tous les bilans sont positifs, la fixation calcique est très importante, atteignant 600 mg par jour*, ce qui aboutirait en un an à la rétention de 2 kg, soit le $\frac{1}{5}$ du contenu total de l'individu adulte en calcium (Tableau V).

TABLEAU V

NOM	POIDS kg	Ca U mg	Ca F total	Ca F mg kg	Ca I mg	Ca FI mg	P U mg	P F total	P F mg/kg	P I mg	P FI mg
CLEM	8,8	7	506	57,5	1020	500	69	207	30	834	+ 557
KARI	11,3	11,7	550	48,5	1035	480	200	432	40	930	+ 300
CHAO	6,7	6	326	47,5	1050	710	350	60	9	893	+ 493
LACR	9,3	13	400	43	1465	1050	242	300	32	1210	+ 668
AMAR	8,8	9	373	42,5	1060	677	12,5	64	7	900	+ 654
BOUC	8,8	5,5	342	39	1050	933	316	43	4,9	845	+ 586
KOUD	6,4	6,4	293	30	1320	1000	325	98	10	1050	+ 630
HORR	8	5	182	24	1010	820	170	215	27	940	+ 555
Rachitisme Evolutif											
HOUH	9	23	567	63	1220	630	273	331	37	970	+ 366
MAUR	9	22	466	51	1210	900	150	190	21	955	+ 615
RUIZ	12,5	7,7	501	41	1135	635					
VITT	8	15	350	40	1200	850					
ADAF	16	55	650	40	1130	705	538	362	22	1030	+ 130
BOUB	11,8	38	430	35,5	1150	600					
DIGI	14	17	493	35	1135	900					
PERE	12,4	17	458	37	1170	680					
GRAN	12,5	74	428	34	1380	900	272	138	17	993	+ 473
MACE	9	5	340	32	1150	646					
CHAI	11	24	333	30	1130	778	237	208	19	825	+ 380
BRUN	8,2	16	243	30	1170	900					
BELB	12	21	337	28	1150	823	384	491	33	1730	+ 655
ADAM	11	23	283	26	1023	716					
RODR	10	15	212	24	1050	800					
SCAR	15	31	375	23,5	1500	1100					
AMRA	14	76	338	24	1020	600					
BENS	11,4	11	248	23	1300	1040					
BATT	10,8	15	246	23	1030	790					
BENZ	13	33	283	21	982	667					
FURI	12,3	32	245	20	1140	817					
KADRI	10,5	14,6	206	20	1060	840	213	180	17	943	+ 548
BERH	12	13	188	16	1150	950	440	154	12	993	+ 400
FATI	9	19	122	13	1030	900	180	116	12	768	+ 472

Rachitisme consolidant

Bilans calciques et phosphorés chez l'enfant :

Ca U : Calciurie moyenne (3 jours de dosage).

P U : Phosphaturie moyenne (3 jours de dosage).

Ca F : Calcium fécal moyen (3 jours de dosage).

P F : Phosphore fécal moyen (3 jours de dosage).

Ca I : Calcium ingéré (Tables de L. Randouin).

P I : Phosphore ingéré (Tables de L. Randouin).

TABLEAU V

NOM	POIDS	Ca U	Ca F	Ca F	Ca I	Ca FI	P U	P F	P F	P I	P FI
PINT	11,2	31	423	38	1100	650	303	325	29	980	+ 350
PITI	11,5	53	340	30	1350	950					
MOUL	10,5	45	260	25	1100	700					
SIGA	12,7	24	250	19,5	730	460	267	115	9	660	+ 280
PIGN	13,5	26	106	8,1	1200	1100					

Rachitisme guéri

Bilans calciques et phosphorés chez l'enfant :

Ca U : Calciurie moyenne (3 jours de dosage).

P U : Phosphaturie moyenne (3 jours de dosage).

Ca F : Calcium fécal moyen (3 jours de dosage).

P F : Phosphore fécal moyen (3 jours de dosage).

Ca I : Calcium ingéré (Tables de L. Randouin).

P I : Phosphore ingéré (Tables de L. Randouin).

Causes d'erreur

Ce problème se pose souvent. Blauberg, cité par L. Randouin, avait constaté des fixations calciques très importantes. Mitchell, étudiant le besoin d'enfants de 3 à 6 ans, constate que le taux favorable pour l'absorption optimum se situe entre 800 et 1.000 mg par jour, mais il observe une fixation qui paraît exagérée : 600 mg par jour chez une petite fille de 16 kg. Shermann et Landford observent chez un enfant de 12 ans une fixation de 800 mg par jour. Ces erreurs ont amené Mitchell à mesurer la teneur en calcium de l'individu adulte après pesée, minéralisation et dosage manganométrique. Connaissant la teneur en calcium du nouveau-né, le gain théorique en taille et en poids au cours de la croissance, il établit une échelle de fixation quotidienne et annuelle qui est un précieux repère : *l'enfant de 1 an fixe chaque jour 160 mg de Ca, soit 16,3 mg/kg, celui de 2 ans 105 mg, soit 7,6 mg/kg, celui de 3 ans 70 mg, soit 4,2 mg/kg.*

Ces données servent de repères dans les dosages et permettent de préciser les causes d'erreur.

Les pertes au cours du recueil des excréats sont rendues responsables, en fait une bonne technique et une longue habitude permettent de les réduire quand on renonce au bilan chez les indociles et les diarrhéiques. L'enfant reste au lit pendant

les jours d'épreuve, il est installé sur le pot à heures régulières s'il est assez grand, sinon on recueille les urines des garçons au collecteur, celle des filles dans une « hygiette » décalcifiée. Les pertes d'urine interviennent peu dans un bilan du calcium puisque l'élimination calcique urinaire est très faible, elles interviennent plus dans le bilan phosphoré. Le poids des selles est contrôlé au cours des bilans, 100 gr par jour à 1 an environ (Goiffon) ; certains enfants présentent des selles plus abondantes. Au début, évaluant à quelques heures (Goiffon) *la durée du transit*, nous recueillions les selles dès le début de la surveillance des aliments, ensuite nous avons contrôlé ce temps en faisant ingérer du carmin avec les aliments, les selles sont teintées au bout de 4 à 5 heures, il persiste parfois du carmin dans les selles au cours des 12 heures qui suivent la fin du bilan. *La perte de calcium par la sueur* peut être importante (Mitchell, Johnston) et atteindre 100 à 200 mg chez l'adulte. Nous n'avons pas fait de test à la sueur en dosant calcium et phosphore mais les pertes dans les conditions normales sont plus faibles et ne peuvent justifier les écarts de 300 à 500 mg que nous avons observés.

La technique du dosage a été contrôlée, surtout dans les selles où la crémation et la minéralisation auraient pu peut-être altérer les sels calciques. Le contrôle par la méthode des quantités ajoutées (dosage d'une quantité donnée de calcium) nous a montré que les erreurs étaient inférieures à 10 %, approximation considérée comme satisfaisante par Reifenstein.

La teneur en calcium et en phosphore des aliments ingérés a été vérifiée, en effet Reifenstein, Irving insistent sur les variations du taux calcique des aliments suivant leur méthode de production et leur préparation. La teneur en calcium du lait de vache dépend de l'ensoleillement des pâtures et de l'animal, du régime de celui-ci (fourrage, maïs, etc.), les légumes contiennent d'autant moins de calcium qu'ils ont été « forcés » et leurs sels se dissolvent dans l'eau de cuisson. Par contre, l'eau peut apporter de fortes quantités de calcium. Irving a mesuré dans certaines eaux dures de 100 à 500 mg de Ca par litre. Nous avons contrôlé la teneur en calcium du régime par dosage après mélange (turmixage) et crémation. Les résultats ont été discordants puisque dans un cas l'écart s'est révélé très faible, ultérieurement il a été beaucoup plus important.

RÉSULTATS :

TABLEAU VI

CONTROLE DE LA TENEUR EN CALCIUM DES ALIMENTS INGERES

MACEDO F.	Ca ingéré dosé	Ca calculé	Date
	1.150 mg	988 mg	10-3-58
	1.132 mg	1.040 mg	11-3-59
	1.070 mg	1.030 mg	12-3-59
	1.070 mg	910 mg	13-3-59
	907 mg	1.040 mg	14-3-59
	950 mg	950 mg	15-3-59
	909 mg	970 mg	16-3-59
Moyenne de 3 jours			
CHANAZ	Ca ingéré dosé	Ca calculé	
	1.335 mg	1.590 mg	+ 255
	P ingéré dosé	P calculé	
	1.050 mg	1.350 mg	+ 300

CONTROLE DES TABLES

Mélange lait-jambon

Ca dosé	Ca calculé	
561 mg	630 mg	+ 70
P dosé	P calculé	
404 mg	550 mg	+ 150

L'écart est donc souvent important.

Aussi actuellement renonçons-nous à utiliser les tables pour doser directement les sels dans le mélange que représente le repas identique reçu par l'enfant, nous avons pas fait ingérer à celui-ci un mélange turmixé et homogène dont on prendrait un échantillon car les enfants refusent avec raison un régime pareil, mais nous recueillons au cours du repas dans un récipient les rations identiques à celles ingérées, le turmixage est effectué ultérieurement, les dosages portant sur un échantillon de ce mélange.

Enfin une erreur importante a été relevée. Les enfants reçoivent au cours du bilan un régime monotone, ce qui simplifie les calculs d'apport phosphocalcique, mais le régime choisi s'est révélé infiniment plus riche en calcium que celui reçu au

cours de la semaine par les enfants. Pour que les repas soient facilement absorbés, le régime des bilans a été malheureusement adapté au goût des enfants et remplace la soupe de légumes par un potage de semoule et le dessert par un yaourt. Des contrôles récents nous ont permis de constater que l'apport calcique et phosphoré est en moyenne bien inférieur à celui établi au cours des bilans.

Apport habituel	Apport théorique en cours de bilan	
Ca/mg 900	1.500 mg	+ 500
P/mg 800	1.150 mg	+ 350

Les écarts ainsi constatés expliquent l'ampleur de la fixation calcique observée. L'intestin se laisse déborder par l'apport supplémentaire et l'équilibre ne peut être établi qu'en 20 jours. *L'apport calcique supplémentaire peut suffire à expliquer les erreurs constatées.*

En effet Reifenstein montre que l'absorption est commandée par le taux antérieur de l'apport calcique. Un individu dont la ration calcique est très faible possède un grand pouvoir d'absorption, il sera capable en particulier de retenir le calcium des phytates et des phosphates (Nicolaysen). Si on propose à cet individu un régime plus large, ses capacités d'absorption persistent et il fixera la majeure partie du calcium supplémentaire. De même l'individu habitué à une riche ration de calcium verra sa balance devenir brusquement négative si on institue un régime de restriction. Reifenstein évalue à trois semaines le temps nécessaire pour rétablir l'équilibre. On peut se demander où l'organisme stocke le calcium qui l'envahit brusquement au moment de tels changements de régime, puisqu'on sait que la calciurie ne se modifie pas. Neuman et Neuman, cités par Lichtwitz, estiment que le calcium forme des complexes labiles au niveau de l'atmosphère cellulaire périossseuse : « la couronne hydratante ionisée », cette atmosphère calcique constitue la masse de calcium circulant rapidement échangeable que les mesures au Ca 45 permettent de calculer, égale à 8 gr environ chez l'individu normal (Milhaud et Aubert).

Ainsi l'apport calcique trop élevé peut suffire à expliquer l'erreur, nous avons pourtant considéré comme valables les chiffres du calcium urinaire et du calcium fécal, puisque la

calciurie est indépendante de l'apport et que le calcium fécal reste pendant trois jours le témoin de l'équilibre antérieur.

Nos résultats montrent que le calcium fécal varie au cours du rachitisme grave de 24 à 113 mg/kg avec une moyenne de 40 mg/kg, au cours du rachitisme consolidant de 13 à 63 mg/kg avec une moyenne de 30 mg/kg et chez les 5 témoins de 8,5 à 38 mg/kg avec une moyenne de 24 mg/kg.

Le calcium fécal est donc nettement plus élevé chez le rachitique grave, traduisant le défaut d'absorption dû la carence en Vitamine D. Mais on constate que les différences restent modérées et que l'apport excédentaire involontaire a provoqué une fixation calcique intense même chez les enfants dont le rachitisme est évolutif. L'absorption calcique provoquée par une charge brutale paraît donc indépendante de la carence en Vitamine D.

Absorption du phosphore au cours du rachitisme

L'absorption du phosphore a été moins étudiée que celle du calcium, car le besoin phosphoré est toujours satisfait par un régime varié. Le phosphore est abondant sous forme minérale ou organique dans les légumes, les œufs, les farines, les laitages. Le *besoin* paraît difficile à évaluer, pour Paupe il passe de 500 à 1.500 mg au cours de la première année, Ribadeau l'évalue à 700 mg, chez le nourrisson au sein il est certainement moins élevé puisque le lait féminin ne contient que 300 mg de P par litre. Pourtant la suppression du phosphore permet de réaliser un rachitisme expérimental (Mouriquand) et la maladie de Kashin-Bœck entraîne une ostéopathie due à la carence phosphorée. Chez l'enfant, cette carence ne semble jamais être en cause.

L'absorption a lieu dans la *portion alcaline du grêle*, à partir du deuxième duodénum, le phosphore libéré de ses liaisons organiques traverse la barrière intestinale après phosphorylation. Différents facteurs interviennent dans cette absorption, l'excès de calcium entraînant la baisse du rapport P/Ca permet de réaliser un régime rachitigène. Le calcium non absorbé dans la zone acide fixe le phosphore dès que celui-ci est libéré et le précipite sous forme de phosphate tricalcique insoluble. La *présence de sucres* peut inhiber l'absorption, car ceux-ci entrent

en concurrence au moment des phénomènes de phosphorylation (Thiers), par contre les sucres comme le lactose qui sont absorbés sans phosphorylation ne sont pas rachitigènes.

La Vitamine D augmente l'absorption phosphorée mais seulement par un mécanisme indirect, elle diminue le taux du calcium présent dans la région alcaline en favorisant sa fixation dans la zone sus-jacente et évite ainsi la formation de phosyhate tricalcique, en l'absence de calcium la Vitamine D ne peut agir sur le taux du phosphore fécal.

Les *hormones sexuelles* diminuent assez régulièrement et progressivement le taux du phosphore fécal, peut-être en favorisant l'absorption de ions Ca (Albright).

Au cours du rachitisme, Harrisson, Stadler, Reifenstein signalent l'augmentation du phosphore fécal, Shapira estime que le rachitisme existe quand le rapport PF/PU est supérieur à 0,6. Brull, cité par Thiers, considère que le rapport doit être supérieur à 1 pour traduire l'avitaminose. En fait, il est assez difficile d'évaluer ce rapport et son taux normal chez l'enfant car Wilkins estime que 40 % du phosphore est éliminé dans les selles et 60 % dans les urines, le rapport étant proche de 0,6, chiffre considéré comme pathologique par Shapira.

Nous avons étudié l'élimination fécale du phosphore au cours du rachitisme.

Les dosages ont porté sur trois jours, nous donnons les moyennes caculées d'après les chiffres obtenus.

Chez 8 rachitiques graves le phosphore éliminé dans les selles varie de 8 à 40 mg par kg avec une moyenne de 20 mg/kg, chez les 9 consolidants il varie de 12 à 37 mg/kg avec une moyenne de 21 mg. Nous ne disposons que de deux bilans, chez des témoins le phosphore atteint 9 mg/kg chez l'une et 20 mg/kg chez l'autre.

Notre étude ne nous a pas permis de mettre en évidence l'augmentation du phosphore fécal au cours du rachitisme, les erreurs dans le régime sont probablement responsables de ce résultat.

Pratique du bilan phospho-calcique chez l'enfant

Actuellement, nous pouvons préciser les erreurs à éviter. Le bilan doit être poursuivi 5 jours en veillant à ne rien changer au régime habituel, en dosant directement les ingestats par recueil de quantités égales à celles ingérées, en tenant compte des restes contenus dans les assiettes, les biberons, les serviettes et les vomissements. Le dosage du calcium et du phosphore est réalisé par méthode chimique après homogénéisation et crémentation. Les urines sont collectées aussi complètement que possible, les selles dès qu'elles sont colorées au carmin et tant qu'elles restent teintées.

Une expérimentation de contrôle a été réalisée chez un enfant de 27 mois pesant 11 kg 760, mesurant 84 cm, hospitalisé depuis 3 mois.

L'enfant ingère 4.059 mg de Ca en 4 jours et élimine 3.447 mg dans les selles et les urines, ce qui représente une fixation de 612 mg en 4 jours, soit 150 mg par jour. L'enfant a reçu 2.187 mg de phosphore et en a éliminé 1.664, la fixation quotidienne est de 130 mg.

La technique paraît donc actuellement valable, mais reste difficile à réaliser puisque l'enfant doit avoir reçu pendant 20 jours au moins une ration calcique et phosphorée stable, identique à celle qu'il recevra au cours de l'épreuve. C'est à cette seule condition que le bilan sera valable et que les épreuves au Ca 45 pourront être interprétées.

CHAPITRE IV

ACTIVITE PARATHYROIDIENNE AU COURS DU RACHITISME

Rappel physiologique

L'hyperparathyroïdie réactionnelle existe au cours du rachitisme comme dans les autres ostéomalacies. La carence calcique entraîne une baisse de la calcémie qui stimule la parathyroïde soit par action directe, soit par l'intermédiaire d'un centre hypothalamique (Klotz). L'hyperparathyroïdie maintient la calcémie à la normale, mais fait baisser la phosphorémie en élevant la phosphaturie. Au cours du rachitisme, l'hyperparathyroïdie a été mise en évidence par Mc Callum et Day. Albright, Reifenstein, Cathala estiment qu'elle est habituelle dans les formes évolutives de l'affection. Pourtant on connaît des rachitismes avec hypocalcémie, ce qui sous-entend une défaillance des mécanismes protecteurs. Récemment Paupe et coll., se fondant sur une large statistique, distinguent les rachitismes à calcémie et phosphorémie abaissées, de ceux à calcémie normale et phosphorémie très basse, plus graves où l'hyperparathyroïdie est probable.

Nous avons tenté d'étudier l'activité parathyroïdienne des enfants hospitalisés. L'exploration parathyroïdienne comprend deux étapes, l'étude *statique* des constantes sanguines et urinaires, et les épreuves dynamiques qui modifient pour un temps l'activité parathyroïdienne. Les modifications sanguines et urinaires sont bien connues, la calcémie augmente, la phosphorémie diminue, la calciurie et la phosphaturie augmentent. Mais ces signes ne sont manifestes que dans l'hyperparathyroïdie tumorale, dans la réaction fonctionnelle à la carence calcique, calcémie et calciurie peuvent être normales ou basses, la carence phosphorée secondaire à la mauvaise absorption entraîne une hypophosphaturie relative, aussi les épreuves

dynamiques deviennent-elles nécessaires pour mettre en évidence l'hyperactivité parathyroïdienne.

Ces épreuves sont nombreuses, certaines étudient l'action rénale de la parathormone par le calcul du TmP et du TRP, d'autres cherchent à mettre au repos la glande.

Thomson et Howard mesurent le TmP, *taux maximum de réabsorption du phosphore*, au delà duquel la phosphaturie devient parallèle à la quantité du phosphore filtré. Le TmP atteint 2 à 5 mg/mn/1,73 m². Il s'abaisse dans l'hyperparathyroïdie. Cette épreuve nécessite la perfusion de hautes doses de phosphore et risque de modifier l'activité parathyroïdienne.

Reisse propose la simple mesure du TRP, *taux de réabsorption phosphorée*, qu'on calcule en faisant le rapport entre la clearance glomérulaire et la clearance du phosphore. L'abaissement en dessous de 85 % du TRP est un signe fidèle d'hyperparathyroïdie.

Certaines épreuves mettent au repos la parathyroïde, mais ne peuvent influencer une glande hyperactive. La *perfusion calcique* proposée par Justin-Besançon, Clément, et étudiée par Lichtwitz dans l'hyperparathyroïdie, entraîne normalement une baisse de la phosphaturie et une élévation de la phosphorémie. Dans l'hyperparathyroïdie, la phosphorémie ne s'élève pas.

Le régime de *restriction phosphorée* (Reifenstein) agit de même, la parathyroïde est freinée, la phosphaturie diminue. Dans l'hyperparathyroïdie, la phosphaturie persiste non modifiée.

L'*administration de Vitamine D* peut donner des renseignements sur l'activité parathyroïdienne ; en effet la Vitamine D, tout en déplaçant le phosphore de ses liaisons osseuses, freine l'activité parathyroïdienne, les deux actions seront antagonistes au niveau du rein, et Albright, Snapper, Paupe admettent que le freinage prédomine et que la phosphaturie diminue quand il existe une hyperparathyroïdie, par contre elle augmente quand la parathyroïde est normale.

L'*épreuve d'Ellsworth Howard*, précieuse surtout dans la différenciation des hypoparathyroïdies, peut donner des renseignements dans l'hyperactivité. Les extraits parathyroïdiens entraînent une brusque et nette augmentation de la phosphaturie après injection intramusculaire (Ellsworth et Albright),

chez l'hypoparathyroïdien ce clocher est très intense, chez l'hyperparathyroïdien, théoriquement le rein déjà saturé ne peut pas éliminer plus de phosphore et la phosphaturie ne se modifie pas.

Enfin le *calcul de la clearance du phosphore* donne des indications sur l'activité hormonale, la clearance est abaissée dans l'hypoparathyroïdie, très élevée dans l'hyperparathyroïdie.

Nous avons réalisé simultanément la mesure de la clearance phosphorée, l'épreuve à la Vitamine D et le test d'Ellsworth Howard chez un groupe de rachitiques pour évaluer l'activité parathyroïdienne au cours de leur affection.

Réalisation du test d'Ellsworth Howard

Nous avons repris la technique récemment proposée par Duc chez l'enfant. Rappelons que l'évaluation de l'hyperphosphaturie après injection d'extrait est soumise à de nombreuses causes d'erreur qui font souvent discuter la valeur de l'épreuve: la variation de la phosphaturie avec le régime et avec le nyctémère, les difficultés de recueil des urines chez l'enfant, l'inefficacité des extraits employés peuvent entraîner de fausses réponses négatives. Pour éviter ces erreurs, les enfants reçoivent pendant 5 jours un régime de composition fixe en phosphore (le régime hypophosphoré qui sensibilise l'épreuve met au repos la parathyroïde et nous ne l'avons pas adopté). Pour évaluer les variations nyctémérales spontanées, les urines sont recueillies deux jours de suite de 8 heures à 12 heures, puis de 12 heures à 16 heures sans qu'aucune injection ne soit pratiquée, les deux jours suivants les mêmes dosages sont pratiqués et l'enfant reçoit 50 Unités Collip de Parathormone. Ainsi peut-on comparer l'élévation spontanée de la phosphaturie à celle provoquée par l'hormone.

L'efficacité variable des extraits parathyroïdiens reste une des causes de contestation les plus importantes, Klotz conseille d'utiliser au moment de chaque épreuve des ampoules du même lot chez un témoin. Nous avons des dosages rapprochés chez les enfants, chacun servant de témoin au précédent, en utilisant la Paratyrone Byla. L'étude des résultats chronologiques ne permet pas de mettre en évidence des périodes d'inefficacité des lots.

Ainsi l'enfant reçoit pendant 5 jours un régime à ration phosphorée fixe. Le deuxième et le troisième jours sont consacrés à l'étude des variations spontanées de la phosphaturie, on recueille les urines de 8 heures à midi et de midi à 16 heures et on calcule le pourcentage d'élévation spontanée observé. Le quatrième et le cinquième jour les urines sont recueillies de la même façon mais l'enfant reçoit à midi une injection intramusculaire de 50 Unités Collip de Paratyron, soit deux ampoules et demi.

Les résultats comprennent la diurèse en centimètres cubes, la phosphaturie en milligrammes par litre et la phosphaturie des 4 heures avant et après injection.

TABLEAU VII

Date	Phosphaturie en mg/l	Diurèse en cc	Phosphaturie des 4 heures	Injection de Paratyron	Phosphaturie en mg/l	Diurèse en cc	Phosphaturie des 4 heures	Augmentation	%
13.9	2.340	20	46.8	0	1.430	26	37		
14.9	1.260	38	47.6	0	1.470	41	60	13	27
15.9	1.840	20	36.8	50 U.	920	100	92	55	155
16.9	1.300	30	39	50 U.	2.120	36	76	37	89

Epreuve d'Ellsworth-Howard. Présentation des résultats.

Les pourcentages d'élévation sont calculés et nous ne donnons dans les résultats généraux que ces chiffres de pourcentage d'élévation spontanée et provoquée.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS.

Duc estime qu'après injection de 50 U. Collip, la phosphaturie doit doubler donc augmenter de 100 % chez l'enfant de 2 à 10 ans. Nous considérons comme insuffisante une élévation inférieure à 75 % et comme élevée une élévation supérieure à 175 %. Mais il faut aussi tenir compte des variations spontanées observées les jours précédents. Si la phosphaturie spontanée est plus faible entre 12 et 16 heures que le matin, nous considérons comme suffisante une augmentation de 50 % du phosphore urinaire. Par contre, si la phosphaturie s'élève

spontanément, nous considérons comme normale une élévation de plus de 50 % supérieure à la variation spontanée.

Nous donnons les résultats chez les 15 enfants dont on a pu étudier simultanément la clearance phosphorée et la réaction phosphaturique à la Vitamine D.

TABLEAU VIII

Test d'Ellsworth-Howard.

.NOM	.LESION RADIO.	ELEVATION. SPONTANEE DE LA PHOSPHATURIE EN %		.ELEVATION. PR OVOQUEE PAR LA PARATYRONE			INTERPRE- TATION
		1er JOUR	2e JOUR	1er JOUR	2e JOUR	3e JOUR	
KARI.	EVOL.	+ 100%		++ 0	- 21	+ 25	R.INSUFF.
BENS.	id	+ 164		+ 190	+ 51	+ 77	R.INSUFF.
AMAR.	id	+ 267		+ 190			R.INSUFF.
BOUR.	id	- 48		- 14	- 38	+ 1	R.INSUFF.
KOUD.	id	+ 29		+ 155	+ 89		R.NORMALE
LACR.	id	- 38	-27	+ 110	+ 37		R.NORMALE
BOUH.	id	- 50	-25	- 64	+ 64		R.NORMALE
BOUC.	id	- 50		- 50	+ 508	+ 90	R.ELEVEE
BERH.	CONS.	+ 100		+ 86	+ 23	+ 57	R.INSUFF.
HOUH.	id	+ 25		+ 36	+ 69	- 120	R.INSUFF.
CHAO.	id	+ 20		+ 143	+ 150	+ 118	R.NORMALE
ADAM.	id	+ 23		+ 266	0	+ 109	R.NORMALE
KADR.	id	+ 13		+ 117	+ 200	0	R.NORMALE
PINT.	id	0		+ 484	+ 150	+ 120	R.ELEVEE

Comparaison des trois tests parathyroïdiens réalisés

Nous comparerons les résultats du test d'Ellsworth Howard avec ceux de l'épreuve à la Vitamine D et des clearances phosphorées.

Nous avons calculé les clearances d'après la phosphaturie des 24 heures qui suivent la prise de sang pour phosphorémie. Nous avons dosé la phosphaturie pendant trois jours avant de donner la Vitamine D, puis les 4^e, 5^e et 6^e jours après administra-

tion de celle-ci. Les résultats sont présentés dans le Tableau N° IX.

TABLEAU IX

NOM	Clearance du P / cc	P.U. avant D	après D	Modif. sous Vit.	Ca S	Réponse au test	Délai en mois
LACT	28	26	14	Diminue	82	Normale	6
KOUD	21	34	16	diminue	94	Normale	2
BOUC	17,5	36	21	diminue	90	Elevee	3
BOUH	17	23	13	diminue	80	Normale	3
BOUR	25	35	48	augmente	97	Insuff.	4
BENS	16,6	12,6	21	augmente		Insuff.	2
AMAR	10	20	27,4	augmente	92	Insuff.	6
CLEM	5,1	7,8	12,3	augmente	77	Elevee	4
KARI		17,8	19,4	augmente		Insuff.	5
RACHITISME CONSOLIDANT							
ADAM	22	33	28	diminue	92	Normale	4
CHAO	18	52	47	diminue	91	Normale	2
PINT	12,4	27,5	18,7	diminue		Elevee	3
BERH	10	21	14	diminue	98	Insuff.	5
HOUH	10,9	19	33	augmente	96	Insuff.	3
KADR	5,6	20	21	augmente	96	Normale	4

P U : Phosphaturie moyenne en mg par kg de poids avant et après Vitamine D.

Délais : en mois observé avant la guérison radiologique et biologique.

Réponse au test d'Ellsworth-Howard : peut être normale, élevée ou insuffisante.

Ca S : Calcémie en mg/l.

Relation entre la clearance du phosphore, la réaction de la phosphaturie après administration de 15 mg de Vitamine D et le test d'Ellsworth-Howard.

La comparaison des clearances et des modifications sous Vitamine D montre qu'au cours du rachitisme évolutif, la phosphaturie diminue 4 fois et augmente 5 fois, la clearance est élevée dans les 4 cas où la phosphaturie diminue, mais aussi

dans deux cas où la phosphaturie par contre augmente. *Il existe donc une concordance relative entre l'élévation des clearances et la baisse de la phosphaturie sous Vitamine D*, qui permettent de soupçonner une hyperactivité parathyroïdienne. Chez les enfants dont la rachitisme est en train de consolider on rencontre 4 fois une diminution de la phosphaturie et 2 fois une augmentation, la clearance n'est élevée que dans deux cas, donc on ne peut affirmer l'hyperparathyroïdie que dans deux cas.

Chez ces 6 enfants dont le rachitisme paraît s'accompagner d'une réaction parathyroïdienne, l'évolution ne paraît pas plus grave que chez les autres rachitiques vivant dans les mêmes conditions, puisque nous constatons que le délai avant guérison est de 3 mois 1/2 chez eux, pour 4 mois chez les enfants sans hyperparathyroïdie.

La comparaison de ces deux tests avec l'épreuve d'Ellsworth Howard montre qu'il *n'y a pas de concordance entre les résultats*. Chez les enfants soupçonnés d'hyperparathyroïdie, la réponse à la parathormone devrait être faible, en fait la réponse est normale 5 fois, élevée une fois, tandis que chez les enfants qui ne présentent pas d'hyperparathyroïdie la réponse est insuffisante une fois, normale une fois et élevée une fois. Les deux séries d'épreuves ne donnent donc pas de résultats comparables, l'exploration des clearances et de la phosphaturie nous paraissent plus fidèles que le test d'Ellsworth Howard. Par contre, on constate qu'il existe une relation nette entre la phosphaturie et la réponse au test d'Ellsworth Howard. *L'enfant répond d'autant mieux à la Parathormone que sa phosphaturie de départ est plus élevée* : parmi les 8 enfants à phosphaturie supérieure à 22 mg/kg, une seule fois la réponse à la Parathormone est insuffisante, chez les 7 enfants dont la phosphaturie est plus basse la réponse est insuffisante 5 fois, normale 1 fois et élevée 1 fois.

TABLEAU X

Relations entre la phosphaturie moyenne et la réponse au test d'ellsworth-Howard.

Nom	Phosphaturie en mg/kg	Réponse	Nom	Phosphaturie en mg/kg	Réponse
CHAO.	62	Normale	BERH.	21	Insuffisante
BOUC.	36	Elevée	AMAR.	20	Insuffisante
BOUR.	35	Insuffisante	KADR.	20	Normale
KOUD.	34	Normale	HOUH.	19	Insuffisante
ADAN.	33	Normale	KARL.	17,8	Insuffisante
PINT.	27,5	Elevée	BENS.	12,6	Insuffisante
LACR.	26	Normale	CLEM.	7,8	Elevée
BOUH.	23	Normale			

Ainsi le test d'Ellsworth Howard ne paraît pas donner de renseignements dans l'exploration de l'hyperparathyroïdie rachitique. Les épreuves de clearance et de phosphaturie sous Vitamine D semblent apporter des résultats plus sûrs.

L'hyperparathyroïdie est probable dans 6 cas sur les 14 explorés. Elle paraît fréquente mais ne semble pas devenir un obstacle à la recalcification puisque les formes avec hyperparathyroïdie probable guérissent dans le même délai que les formes banales.

ETUDE D'ENSEMBLE DES RESULTATS

Confrontant l'ensemble des résultats obtenus dans le rachitisme commun, nous constatons dans les formes évolutives que calcémie et phosphorémie sont basses tandis que les phosphatases alcalines sont élevées. La calciurie est effondrée, la phosphaturie un peu basse, moins que ne le voudrait l'hypophosphorémie, la clearance du phosphore est donc augmentée. Le calcium fécal est élevé, le phosphore fécal, trouvé élevé par la plupart des auteurs, est normal dans notre étude.

Au cours de la consolidation, calcémie et phosphorémie sont rapidement ramenées à la normale, la recalcification débute quand l'hypophosphorémie se corrige, les phosphatases baissent progressivement. La phosphaturie s'élève, la calciurie restera relativement basse jusqu'à la guérison complète.

TABLEAU XI

EXAMEN PRATIQUE	RACHITISME EVOLUTIF		RACHITISME CONSOLIDANT		RACHITISME GUERI	
	Nombre de Cas	Moyenne	Nombre de cas	Moyenne	Nombre de Cas	Moyenne
Calcémie	14	85	26	96	15	97,5
Phosphorémie	15	35	30	51,3	9	58
Phosphatases Alcalines	14	27	20	12,2	6	9,6
Calciurie	11	1,33	22	1,7	8	3,7
Phosphaturie	11	22,3	11	29,5		
Clearance du phosphore	9	16,4	11	13,8		
Calcium fécal	8	41	24	30	5	
Phosphore fécal	8	20	9	21		24

Exploration phosphocalcique au cours du rachitisme.

Moyenne des résultats.

La carence phosphocalcique déclenchée par le défaut d'absorption entraîne un arrêt des processus d'ossification et de croissance en général. Le stock minéral mobilisable (fond commun calcique de Milhaud et Aubert) diminue. Malgré cette carence persiste une fuite rénale faible mais préjudiciable due à l'atteinte du rein par l'avitaminose. L'organisme débordé ne peut plus maintenir la stabilité des constantes sanguines.

A la période de reconstruction, le brusque apport de matériel minéral corrige tout d'abord les altérations biologiques du sang et des selles, la recalcification déclenchée par l'action osseuse directe de la Vitamine D et favorisée par une concentration sanguine satisfaisante, permet la fixation de tous les sels disponibles, aussi le retour à la normale des éliminations urinaires est-il plus tardif.

Les explorations sanguines, urinaires et fécales apportent l'image de ces modifications. L'intensité des altérations biologiques paraît parallèle à l'intensité de l'atteinte osseuse. La réponse parathyroïdienne à la carence gouverne probablement les aspects biologiques de l'affection, mais les épreuves utilisées n'ont pas donné de résultats concordants.

CHAPITRE V

ETUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DE QUELQUES CAS DE RACHITISMES PEU SENSIBLES A LA VITAMINE D

Nous avons étudié les étapes de la guérison chez un groupe d'enfants dont les lésions cliniques, radiologiques et biologiques étaient comparables au début de la surveillance. Nous pouvons distinguer dans notre étude 4 modes d'évolution : les guérisons dans les délais classiques, les retards de guérison dus à un retard dans le traitement, les guérisons lentes malgré un traitement convenable, les rachitismes vitaminorésistants vrais.

Les étapes classiques sont actuellement bien précisées dans le temps. L'amélioration radiologique survient 20 à 30 jours après l'administration de Vitamine D à dose suffisante (Thiers), elle se traduit par l'apparition d'un liséré limitant la métaphyse tandis que la périostite devient plus nette et s'ossifie (Imbert), que la diaphyse devient plus dense et que les noyaux épiphysaires apparaissent ou augmentent de volume ; biologiquement le phosphore sanguin s'élève en 3 jours pour Houet, 8 jours pour Lindquist, 15 jours pour Gentil ; nous avons personnellement constaté une légère baisse de la phosphorémie dans les jours qui suivent l'administration de Vitamine D. La phase de consolidation demande en moyenne trois mois. La refonte continue de la trame osseuse doit faire disparaître les stigmates métaphysaires du rachitisme. Au cours de cette période, les courbures osseuses ont tendance à se réduire, les interlignes deviennent horizontaux. Les signes cliniques s'amendent, l'appétit revient, l'anémie guérit. L'hypotonie est plus longue à régresser.

Les enfants suivent plus ou moins ce schéma chronologique comme le prouvent les observations suivantes.

Le « délai » indiqué représente le temps nécessaire à l'apparition des premiers signes radiologiques de recalcification.

Guérison rapide sous vitamine D

Obs. n° 1. — AMARI. N., entre à 14 mois, porteuse d'un rachitisme évolutif avec fractures du fémur et du péroné gauche, CaS 92, PS 49, PA 25, UR CaU 1, Stérogyl 15 mg. Un mois après la calcification débute, pas de contrôle biologique, guérison en 2 mois mais garde une coxa vara. Délai 1 mois.

Obs. n° 2. — MAURES. L., entre âgée de 19 mois, un mois après une fracture de l'humérus, a reçu à cette occasion 15 mg de Vitamine D, le rachitisme a été majeur mais un fin liséré calcifié borde les métaphyses encore très larges et transparentes. CaS 96,5, P 51, Pa 13,1. Guérison en 4 mois, ostéoclasie en fin de séjour pour hâter l'apparition de la rectitude. Délai 1 mois.

Obs. n° 3. — PÈRE. S., entre, à 28 mois, porteuse d'un rachitisme évolutif avec périostite et images lacunaires sur les métaphyses. CaS 79, PS 60, PA 15,45. Après un mois de séjour sans vitaminothérapie, consolidation satisfaisante. PS 66, CaU 1,37, guérison en 4 mois mais la laxité et le genu valgum persistent. Délai 1 mois.

Obs. n° 4. — FURIN., entre à 20 mois, présentant un rachitisme très évolutif, les épiphyses sont à peine visibles, les métaphyses élargies sans limite conjugale nette. CaS 87, PS 36, PA 41,6. Après deux mois de cure héliomarine sans vitaminothérapie, la recalcification débute. PS 78, CaU 2,6. Guérison complète en 4 mois sans séquelles. Délai 2 mois.

Obs. n° 5. — GRAN. C., entre à 11 mois, porteuse d'un rachitisme évolutif avec périostite et fracture de la clavicule. Après un mois de cure héliomarine, CaS 93,5, PS 41,5, PA 29,7, l'enfant reçoit alors 15 mg de Vitamine D. Au bout d'un mois, CaS 93,5, PS 55, PA 10,7, UR. L'état osseux est transformé, la consolidation est traduite par une épaisse ligne métaphysaire, il existe une crosse tibiale bilatérale. La guérison complète sans ostéoclasie sera obtenue en 6 mois. Délai 1 mois.

Obs. n° 6. — HOUCOU. F., enfant de 15 mois au gros retard statur pondéral, 7 kg, 68 cm. Le rachitisme évolutif prédomine sur les membres, CaS 86, PS 34, PA 28,3. L'enfant reçoit immédiatement 15 mg de Vitamine D. Au bout de 6 semaines, la consolidation débute, Ca U, CaS 89, P 65,5, PA 11,8, UR. L'enfant guérira complètement en 6 mois. Délai 1 mois et demi.

Obs. n° 7. — BOURL. S., enfant de 30 mois, pesant 8 kg, au rachitisme évolutif, CaS 97, PS 47, PA 18,3, US. On administre 15 mg de Vitamine D. Un mois après la recalcification est satisfaisante, la guérison a demandé 3 mois. Délai 1 mois.

Guérison lente par insuffisance de traitement

Obs. n° 8. - RUIZ., entre âgé de 33 mois, il a été traité à domicile pour rachitisme et tétanie. Six mois après, à l'entrée dans le service, le rachitisme est important, il n'existe qu'un tout petit liséré métaphysaire mais les signes biologiques sont normaux : CaS 102, PS 58, PA 10,5, il guérira complètement en 6 mois après ostéoclasie. Délai 6 mois.

Obs. n° 9. — RODRIGU. D., entre en mai à l'âge de 18 mois, il a été traité pour rachitisme et tétanie. A ce moment-là les signes biologiques sont ceux d'un rachitisme évolutif, CaS 80, PS 34, PA 32, l'état radiologique n'est pas connu, l'enfant rentre chez lui (1 pièce pour 8 personnes) pendant 2 mois en attendant le départ. A l'entrée, 2 mois après avoir reçu 15 mg de Vitamine D, le rachitisme est encore évolutif, les métaphyses ne sont pas bordées, et il existe une périostite importante. Après deux mois de séjour sans traitement vitaminique la périostite se calcifie, les métaphyses sont bien limitées. L'enfant sortira après 4 mois de séjour, guéri. Délai 4 mois.

Obs. n° 10. — BOUCE. I.-K., entre à 16 mois, en avril, il a reçu 4 mois plus tôt 15 mg de Vitamine D mais a attendu dans sa famille le départ. A l'entrée il présente un rachitisme diffus et évolutif, les épiphyses sont à peine visibles, les métaphyses transparentes, élargies et mal limitées. Après un mois de cure héliomarine sans traitement vitaminique, la calcification débute mais les signes biologiques ne sont pas revenus à la normale, CaS 90, PS 45, PA 19,3, PR, CaU 0,75. L'enfant reçoit 15 mg de Vitamine D et guérit complètement en 3 mois. Délai 5 mois.

Obs. n° 11. — BOUHADOU. H., enfant de 16 mois, jumelle, qui pèse 7 kg 500, et ne tient pas assise, le rachitisme est au maximum, les os sont à peine visibles, très grêles, il existe de véritables stries de Looser-Milkman sur tibia gauche, fémur droit, cubitus gauche, avec réaction périostée. CaS 80, PS 28,5, PA 15, Protéines totales 63, CaU 0,7. Essai de traitement avec un complexe carnitinique de synthèse pendant 6 semaines. Après ce délai, la périostite est plus nette, les os un peu plus visibles, mais il n'existe aucune ébauche de recalcification métaphysaire. CaS 77, PS 36, PA 46. Reçoit alors un Stérogyl 15. Au bout d'un mois, la recalcification débute, les signes biologiques commencent à s'amender. CaS 86, PS38, PA 11, le calcium urinaire reste très bas CaU 0,55. La guérison est obtenue complète 5 mois après l'administration de Vitamine D et 7 mois après l'entrée. Délai 2 mois et demi.

Obs. n° 12. — KOUD. M., enfant de 13 mois, dont le rachitisme est encore évolutif malgré un traitement probable au cours d'une hospitalisation récente, métaphyses irrégulières, grosse périostite engainante des tibias, des deux os de l'avant-bras et des métacarpiens. PS 44,5, CaU 0,67. Essai de traitement au complexe carnitinique de synthèse. Après 6 semaines de cure, l'état radiologique persiste, inchangé. CaS 94, PS 28,5, PA 15,5, PT 64,5, CaU 0,24. La vitamine D est administrée. Un mois après la calcification débute. CaS 87, PS 50, PA 14,6, CaU 1,6. La guérison complète sera obtenue en 3 mois. Délai plus de 3 mois.

Obs. n° 13. — LACRO. G., 20 mois, enfant au gros retard psychomoteur, tient mal assis, le rachitisme prédomine aux membres, les métaphyses sont élargies en palette, la périostite atteint membres inférieurs et supérieurs. CaS 83, PS 25, PA 26, CaU 1,37. Après 6 semaines de traitement à la carnitine, CaS 82, P 32, PA 20, CaU 2,1. Il n'existe pas de modifications radiologiques. L'enfant reçoit 15 mg de Vitamine D. L'amélioration radiologique débute un mois après, quoique les signes biologiques soient encore perturbés, CaS 82, PS 42, PA 13. Délai 2 mois et demi.

Cinq enfants guérissent lentement malgré un traitement apparemment bien conduit

Obs. n° 14. — MOUL. Y., enfant de 23 mois, pesant 7 kg 500, mesurant 70 cm. Le rachitisme est diffus, fontanelle largement ouverte, chapelet costal, laxité, anémie ; anorexie, nouures des membres sans courbures importantes. Il a reçu avant d'arriver un traitement de Vitamine D, mais on n'en connaît pas les doses. Les graphies osseuses montrent des métaphyses très élargies dont la bordure conjugale est visible mais qui comprennent de larges géodes et de profondes encoches, les épiphyses sont cerclées, la périostite est modérée. L'enfant reçoit 20 gouttes de Vitamine D par jour, 5 mg en tout ; l'absence de modifications au bout d'un mois amène à donner 15 mg de Vitamine D. Un mois après cette deuxième cure, la calcification s'amorce mais les examens biologiques sont encore anormaux, CaS 96, PS 39,5, PA 12,5. La guérison complète demandera 10 mois en tout, elle survient sans séquelles. Dose nécessaire : 20 mg au minimum.

Obs. n° 15. — BENSA. F., enfant de 20 mois, dont le rachitisme est évolutif. A l'entrée, fontanelle ouverte, nouures, coxa vara, les métaphyses sont transparentes, élargies et irrégulières. L'enfant reçoit 15 mg de Vitamine D après un mois de séjour, PS 55, CaU 1. Deux mois après l'arrivée, il n'existe aucune modification radiologique. L'enfant recevra encore 15 mg de Vitamine D avant qu'on

obtienne un début de recalcification, ensuite la consolidation se poursuit rapidement. Une ostéoclasie s'avère nécessaire. L'enfant rentre guérie après 5 mois de séjour. Dose nécessaire : 30 mg au minimum.

Obs. n° 16. — CHAOUCH. AHMED, enfant de 11 mois, qui a été traité pour rachitisme au moment de l'inscription et a attendu le départ pendant 4 mois. Le rachitisme est diffus à l'entrée, fontanelle béante, courbure des os des membres supérieurs et inférieurs, hypotonie et chapelet costal. La graphie montre un rachitisme traité, il existe une petite bordure métaphysaire, les épiphyses sont cerclées, il n'y a pas de périostite. CaS 91,5, PS 28, CaU 0,92. Après un mois de cure, la phosphorémie s'élève, PS 48, mais l'état radiologique demeure inchangé. Après une nouvelle dose de 15 mg de Vitamine D, la calcification va apparaître, mais les os restent grêles et les courbures s'accroissent. La guérison complète ne sera obtenue qu'un an après la première administration de Vitamine D et après ostéoclasie. Dose nécessaire : 30 mg de Vitamine D. Un an de cure.

Obs. n° 17. — BENZIANE. F., entre à 3 ans, le retard saturo-pondéral est important, 11 kg. 72 cm, la fontanelle est ouverte, la laxité manifeste, le chapelet costal marqué, il existe des crosses frontales et sagittales des tibias et des fémurs, on découvre une légère albuminurie avec pyurie. L'enfant reçoit immédiatement 15 mg de Vitamine D. La pyurie et l'albuminurie disparaissent très rapidement sans sulfamides et ne récidivent pas, l'urographie ne pourra être pratiquée. Au bout de deux mois l'amélioration est très satisfaisante, mais va rester ensuite stationnaire, les géodes persistent, la trame paraît vermoulue, les crosses des membres inférieurs sont inchangées. L'enfant reçoit 15 mg de Vitamine D par mois pendant deux mois et une série d'ultras-violets, malgré ces doses les stigmates biologiques persistent, CaS 97, PS 34, PA 15,8. L'amélioration va survenir très progressivement au cours des 4 mois qui suivent sans qu'il soit nécessaire de redonner de la Vitamine D. L'enfant marche et prend du poids, les crosses tibiales régressent. Il persiste des géodes dans la région métaphysaire haute, mais la bordure métaphysaire est normalement condensée et homogène, PS 43, CaU 2,52, CaF 21,2. L'enfant part guérie après un an de cure et 45 mg de Vitamine D. Pourtant elle sera revue un an plus tard porteuse d'un genu valgum osseux, mais sans récidive du rachitisme. Dose nécessaire : 45 mg de Vitamine D.

Obs. n° 18. — HANN. Nac., entre à 28 mois, 8 kg 800, 75 cm. Il tient debout et le développement psychique est normal. Anémie hypochrome banale. Chvostek ++++. Le rachitisme est diffus avec chapelet, nouures, crosses sur les membres inférieurs. Radio-

logiquement : le rachitisme est intense, mais sans caractères particuliers. Cas 70, PS 29, PA 29,5. Anémie. Acidurie normale. Après calcamine et complexe carnitinique de synthèse, pendant 2 mois, CaS 64, CaU 0,5, PU 5,25, Alb 0, PS 23, CaF 76,5. Il n'existe aucune amélioration radiologique. L'enfant reçoit alors 15 mg de Vitamine D par semaine, soit 60 mg. L'amélioration radiologique est nette, CaS 78, PS 52, PA 14, CaU 95, PU 12,7, Urée 0,25. Un mois après arrêt du traitement, l'amélioration radiologique est stopée, CaS 78, PS 45, PA 23,9, Protéines 58. Nouvelle cure ; l'enfant reçoit pendant un mois 15 mg de Vitamine D par semaine, soit 60 mg, CaS 88, PS 58, PA 10, UR, PT 16. L'amélioration biologique ne s'accompagne pas d'une guérison radiologique satisfaisante, il est apparu un aspect moucheté en sucre mouillé des métaphyses et, malgré la surveillance, un genu valgum osseux considérable. L'enfant a 3 ans, mesure 80 cm et pèse 11 kg 320. Le nanisme s'installe, plus frappant maintenant que l'hypotrophie s'est corrigée et que l'enfant marche.

Obs. n° 19. — BAHL., entre à 4 ans, ses 6 frères et sœurs et ses parents sont en bonne santé, pesant 12 kg 250 et mesurant 86 cm. Le nanisme est harmonieux, l'enfant gracieuse et intelligente. Le rachitisme est diffus, siégeant sur les côtes, les membres, il existe des courbures antéro-postérieures et latérales des fémurs et des tibias. Pas de déformation crânienne. Pas de lésions dentaires. L'aspect radiologique est différent de celui observé d'habitude, l'ensemble de l'os présente une structure en nid d'abeille plus nette au niveau des métaphyses très élargies. Après 45 mg de Vitamine D et 4 mois de cure héliomarine, il apparaît un léger liséré métaphysaire, mais les signes biologiques restent perturbés : CaS 102, PS 17,7, CaU 1,0, CaF 65. Légère hyperaminoacidurie. L'enfant rentre chez elle pendant 6 mois sans traitement. A son retour, le genu valgum est très disgracieux. CaS 93, PS 32, PA 7,3, CaU 1,14, CaF 53, PU 20, PF 10. L'enfant reçoit 15 mg de Vitamine D par mois pendant 6 mois. La croissance progresse lentement, les lésions osseuses ne s'améliorent pas. CaS 99, PS 26, PA 7,7, PT 63. Il est impossible d'augmenter les doses de Vitamine D, car l'urée sanguine se maintient autour de 0,50 g, sans albuminurie.

Les enfants présentent donc tous au début un état à peu près identique, le rachitisme est diffus, évolutif, dans certains cas existent des fractures, les signes biologiques correspondent à ceux que nous avons étudiés au cours des chapitres précédents. Pourtant l'évolution sera différente :

Dans 7 cas (Obs. n°s 1 à 7), l'enfant réagit rapidement : au bout de deux mois les signes radiologiques de reconstruction

sont manifestes, le phosphore sanguin s'élève plus rapidement que ne s'abaissent les phosphatases, le calcium urinaire restera bas jusqu'à la guérison complète. Dans ces 7 cas, la guérison a demandé 3 à 7 mois, dans 2 cas il persiste une séquelle : coxa vara, genu valgum osseux.

Un groupe de 6 enfants (Obs. n^{os} 8 à 13) a guéri plus lentement, les signes biologiques persistent malgré la cure héliomarine ou le traitement vitaminique, mais chez ces 6 enfants les circonstances ont fait que le traitement a été incomplet ou retardé. Trois fois les enfants ont été traités à domicile dans des conditions défectueuses en attendant le départ pour la mer, la Vitamine D administrée à doses suffisantes n'a pas permis la recalcification, par contre l'amélioration a été constatée dans le mois qui a suivi l'hospitalisation et la guérison obtenue en 3 à 6 mois même sans traitement vitaminique. Trois enfants ont reçu au cours des 6 premières semaines de séjour un traitement à base de Carnitine de synthèse, ce traitement n'a pas amélioré le syndrome biologique ni modifié l'état radiologique. Après échec de cet essai, on a entrepris un banal apport vitaminique et les 3 enfants ont guéri dans un délai satisfaisant. Ainsi ces 6 enfants n'ont pas consolidé aussi rapidement mais on peut retenir une insuffisance de traitement.

5 enfants (Obs. n^{os} 14 à 18), traités suffisamment et mis dans de bonnes conditions, entrent dans le cadre des rachitismes graves lents à guérir. 1 enfant (obs. n^o 19) présente un rachitisme hypophosphorémique typique (diabète phosphoré d'Albright), l'observation est rapidement résumée pour en rappeler les caractéristiques et l'opposer aux formes précédentes.

Les 5 enfants qui guérissent lentement ne présentent pas des antécédents homogènes. Leur âge varie de 1 à 3 ans, 3 ont des antécédents pathologiques : toxicose, maladie infectieuse, manque absolu de soins. 3 enfants sont Nord-Africains. 2 enfants ont reçu un traitement vitaminique à dose théoriquement normale avant leur arrivée. Ces conditions étiologiques ne diffèrent pas de celles des autres enfants inscrits pour l'Hôpital Héliomarin. Il faut noter que 2 enfants ne présentent aucun antécédent.

L'hypotrophie est majeure dans les 5 cas, le retard atteint la taille et le poids, ces enfants présentent l'habitus classique : courts, maigres, pâles, à gros ventre et à grosse tête. Les lésions

rachitiques sont intenses et diffuses, nouures épiphysaires et chapelet costal sont constants, on note trois retards de soudure de la fontanelle. Les courbures des membres supérieurs sont importantes dans 3 cas, les courbures des membres inférieurs existent alors que les enfants ne marchent pas. La laxité entraîne hypotonie et retard moteur dans tous les cas. Pourtant ces enfants n'ont pas présenté de fractures et les lésions n'atteignent pas le stade du rachitisme dit historique.

La *radiographie* confirme l'intensité des lésions, les métaphyses sont élargies et floues entre une bordure métaphysaire encochée, irrégulière en dents de peigne, et une diaphyse grêle aux courbures à rayon court, bordée dans 2 cas d'un liséré périostique. Les noyaux épiphysaires sont de petit volume, souvent à peine visibles, cerclés dans 2 cas.

TABLEAU XII

NOM	. CHAO. BENS. MOUL. BENZ. MANN						CHAO. BENS. MOUL. BENZ. MANN				
AGE	II	20	23	36	28	Crosse M. SUP	++	0	0	+	+
POIDS	5,8	10,0	7,6	11,0	8,8	Crosse M. INF	+	+	+	++	+
TAILLE	65	78	70	72	75	LAXITE	++	+	+	++	++
ANTECEDENTS	TOXIC.	0	ABAND.	0	HOSP	DESTRUC. METAPHYS.	++	++	+	+	++
FONTANELLE	+	+	+	+	0	EFFACEM. EPIPHYS.	++	+	+	+	++
CHAPELET	+	+	+	+	+	PERIOSTITE	0	0	+	0	+
FRACTURES	0	0	0	0	0	TRAIT. ANT. VIT. D	+	+			

Rachitisme lent à guérir. Caractères cliniques à l'entrée.
Test d'Ellsworth-Howard.

L'*exploration biologique* a souvent été tardive. Pourtant on observe une anémie hypochrome banale dans 3 cas. La calcémie est abaissée dans 1 cas. La phosphorémie est habituellement basse, les phosphatases alcalines toujours élevées. La calciurie dosée trois fois en début de traitement est très abaissée. Le calcium fécal est élevé au-dessus de 20 mg/kg, et dans les 2 cas où le dosage a été pratiqué précocement il est très élevé: 47,5 mg/kg et 76,5 mg/kg. L'injection de calcium pratiquée trois fois en début de séjour entraîne une élimination très faible ou

nulle. L'étude de la calciurie dans les jours qui suivent l'administration de Vitamine D₂ a été pratiquée 2 fois en début de cure, l'élimination est faible puisque la calciurie augmente de moins de 0,30 mg/kg de poids. Chez un enfant, l'épreuve est pratiquée en fin de cure quand le rachitisme paraît stabilisé, l'augmentation est beaucoup plus faible (0,30 mg/kg) que chez les enfants témoins. L'étude du métabolisme phosphoré est décevante : la phosphaturie est deux fois basse : 12,6 (Bens), 5,25 (Mann), une fois très élevée : 52 (Chao).

Les modifications biologiques paraissent suivre le schéma habituel, la seule constatation intéressante est celle d'une calcémie normale dans 3 cas sur 4, accompagnant une phosphorémie basse, qui évoque une correction parathyroïdienne intense. Malheureusement les épreuves parathyroïdiennes sont décevantes, sur 3 clearances mesurées, 2 sont normales : 18 (Chao.), 12,6 (Bens.), l'une basse : 9 (Mann.). Les épreuves d'Ellsworth Howard sont discutables et donnent une réponse élevée, une réponse faible et deux réponses normales. Ainsi l'hyperparathyroïdie réactionnelle très probable n'a pu être mise en évidence.

L'évolution de l'affection fait sa caractéristique. Les enfants ont été traités en milieu héliomarin, bénéficiant d'une insolation et d'un régime satisfaisants. Ils ont reçu peu de temps après leur arrivée 15 mg de Vitamine D en solution alcoolique. Pourtant les doses ont dû être répétées car les contrôles radiographiques ont montré l'absence d'amélioration. Les doses nécessaires à la guérison ont varié de 30 à 120 mg de Vitamine D.

La guérison clinique a été obtenue pour 4 enfants dans un délai de 6 à 10 mois, l'enfant Mann. n'est pas guéri après 8 mois de traitement.

Le gain de taille et de poids est important, les enfants grandissent de 5 à 10 cm en cours de séjour, mais le retard statural n'est jamais complètement comblé au départ du service. L'état radiologique est satisfaisant chez 4 enfants, les courbures ont disparu, les noyaux épiphysaires ont pris un volume normal, ils sont volontiers irréguliers, un peu émiétés, les métaphyses sont transformées, un liséré dense les borde, il persiste entre métaphyse et diaphyse une zone plus claire, géodique dans un cas, qui reste le témoin de la phase d'évolutivité de l'affection.

L'enfant Mann. n'est pas encore guéri, les métaphyses sont encore élargies, émiettées, en sucre mouillé, le genu valgum s'aggrave.

Les dosages biologiques montrent la persistance prolongée de l'hypophosphorémie qui résiste à l'apport répété de Vitamine D. La guérison radiologique est parallèle à la correction de la phosphorémie. Les phosphatases diminuent progressivement. Dans un cas elles passent pourtant de 12,5 à 16,6 mg/l malgré l'amélioration radiologique. La calcémie s'élève dans le cas où elle était abaissée. Elle diminue sensiblement dans un cas, passant de 104 à 92,5 mg, peut-être faut-il voir là l'atténuation d'une réaction parathyroïdienne intense.

Nous nous trouvons donc en présence d'enfants qui, placés dans de bonnes conditions, ont guéri dans des délais plus longs que d'habitude, quatre ont atteint une consolidation satisfaisante, l'un présente encore des signes radiologiques d'évolutivité. *De nombreux auteurs ont signalé ces formes lentes à guérir du rachitisme vitaminosensible.* Mouriquand a signalé l'aspect particulier du « rachitisme dystrophique » où les lésions sont longtemps résistantes à la Vitamine D. Expérimentalement il a obtenu des formes comparables en complétant le régime rachitique et l'isolement à l'obscurité par l'apport de Strontium. Il insiste sur le rôle des facteurs de révélation : carence protéique, infection intercurrente ou diarrhée. Lelong signale ces formes graves et invoque à leur origine différents facteurs : prématuration, prédisposition constitutionnelle, pigmentation cutanée. Rossier décrit une forme particulière très ostéomalacique qui survient chez le prématuré de petit poids après ictère et infection pulmonaire. Royer propose une définition stricte du rachitisme résistant : tout rachitisme ayant résisté à la prise régulière de 5 mg de Vitamine D administrée à dose journalière doit être considéré comme résistant. Il confirme que ces formes sont très fréquentes.

Le mécanisme de l'affection reste encore mal précisé. Il ne s'agit dans aucun cas d'un rachitisme d'origine digestive, aucun enfant ne présente de trouble digestif ou d'origine hépatique, il n'existe ni gros foie, ni cirrhose clinique, ni ictère. L'atteinte rénale a été peu étudiée, une enfant a présenté une albuminurie passagère, les autres ont un culot normal. Les épreuves tubulaires rénales n'ont pas été pratiquées. Dans un travail récent,

TABLEAU N° 14

NOM	AGE mois	POIDS gr	TAILLE cm	MOIS	TTT Vit D	Ca S	P S	P A	Ca U	Ca F	Ca/Ca	Clea	PU	P F	Test Eli. How.	C.R.
CHAO	11	5850	65	Entree	I5	91,5	28		0,92	47,5	6%	I8	52	9		4.700.000
				3eMois	I5		48									5.000.000
	18	8550		7eMois											Normale	
BENS	20	10000	70	Entree	I5											
				3eMois	I5		55		I,0	22	0%	I6	I2	24		
	26	12000	80	6eMois											Faible	
BENZ	36	I1000	72	Entree	I5											
				3eMois	I5	95	44,5	29								
				4eMois	I5	97	34	I6								
	42	I2300	77	6eMois											Normale	
	46	I3000		9eMois	I5		43		2,52	21	33%					
MOUL	23	7600	70	Entree	5											4.800.000
				3eMois	I5	I04										
				6eMois		96	39,5	I2,5								
				7eMois		92,5	41,5	I6,6								
	33	I0500	80	9eMois	I5		55		4,3	24,6	0%					
MANN	28	8800	75	Entree		70	29	29,5								
				3eMois	60	64	23		0,5	76,5		9	5,25	38		3.700.000
		I0000		5eMois		78	52	I4	0,5	250	3%		I2,7	I50		
				6eMois	60	78	45	23,9							Elevee	
	36	I1320	80	7eMois		88	58	I0								

Dosages au cours du séjour, chez 5 enfants peu sensibles à la Vitamine D :

TTT Vit. D : Traitement par la Vitamine D en solution alcoolique.

Ca U : Calciurie en mg/kg.

Ca F : Calcium fécal en mg/kg.

Ca/Ca : Pourcentage d'élimination de 80 mg de Calcium injectés.

Mme Freycon montre que l'acidose biologique mise en évidence par l'épreuve au chlorure d'ammonium dans certains rachitismes communs, n'intervient pas dans le pronostic et les délais de guérison.

Les avitaminoses ou hypovitaminoses associées sont possibles. La forme fruste de l'Avitaminose C peut entraîner une hypotrophie avec anémie et lésions osseuses, cerclage épiphysaire, transparence diaphysaire, réaction périostée, qui se rapproche de l'aspect cité ici (Mouriquand). Ces formes frustes sont discutées.

Les enfants étudiés ici évoquent certains cas de diabète phosphoré d'Albright ou rachitisme hypophosphorémique familial. La baisse de la phosphorémie, l'augmentation importante du calcium fécal, le retentissement staturopondéral, la haute tolérance à la Vitamine D les rapprochent de cette affection. L'observation de l'enfant Mann. réalise une véritable forme intermédiaire, le rachitisme relativement tardif s'accompagne d'un nanisme, de déformations évolutives des membres avec un genu valgum grave. Le calcium fécal très élevé, la calciurie très basse rappellent le rachitisme d'Albright, mais la phosphaturie très basse, les doses moyennes de Vitamine D qui suffisent à ramener la phosphorémie à la normale sont différentes. Des formes de passage comparables ont été décrites par Fanconi et Girardet (enfant guérissant après 2 ans de cure comprenant 15 mg de Vitamine D deux fois par semaine), par Dent et Pedersen cités par Lamy.

La pathogénie de ces formes mineures serait proche de celle invoquée à l'origine du rachitisme hypophosphorémique. Rappelons les principales hypothèses formulées : lésion tubulaire primitive avec fuite rénale du phosphore (Robertson et McCune), réaction parathyroïdienne pathologique après carence calcique banale (Albright), résistance constitutionnelle à la Vitamine D avec apparition d'anticorps spécifiques (Hoigne et Prader) et augmentation du calcium fécal par absence d'absorption.

On serait personnellement tenté de conclure à une résistance à la Vitamine D. Comme on connaît des hypersensibilités responsables d'intoxications, on peut penser à une hyposensibilité. Il serait intéressant d'utiliser dans ces cas les Vitamines D naturelles des huiles de foie de poisson dont on connaît l'activité électivement hypercalcémiant, plutôt que les Vitamines synthétiques, mélange de formes dextrogyres et levogyres à action moins fidèle. Nous n'avons pu réaliser cette recherche.

Ainsi l'étude de quelques cas de rachitisme met en évidence la diversité des aspects puisque nous avons pu opposer les formes à guérison rapide, les formes à guérison retardée par le retard du traitement, et des formes à guérison lente nécessitant 30 mg au moins de Vitamine D qui réalisent une affection intermédiaire entre le rachitisme commun et le rachitisme hypophosphorémique.

Ces affections, comparables cliniquement et biologiquement à l'entrée, diffèrent uniquement par leur évolution. Une résistance relative à la Vitamine D nous paraît expliquer ces aspects évolutifs. L'étude de l'action de la Vitamine D naturelle, l'utilisation de la Vitamine injectable, la recherche d'anticorps antivitamine D permettraient peut-être d'objectiver et d'expliquer ces résistances vitaminiques.

CONCLUSIONS

L'exploration du métabolisme phosphocalcique a été pratiquée chez 40 enfants hospitalisés en Centre Héliο-Marin.

Elle montre l'existence d'un syndrome ostéomalacique par carence calcique, celui-ci est confirmé par les épreuves de charge au calcium intraveineux et à la Vitamine D.

Les troubles du métabolisme phosphoré sont importants, hypophosphorémie, hyperphosphaturie relative avec élévation de la clearance. L'amélioration radiologique ne survient qu'après correction de l'hypophosphorémie.

Le bilan calcique montre que le calcium fécal est élevé mais qu'il persiste chez l'enfant en état de carence vitaminique D un haut pouvoir d'absorption du calcium et du phosphore.

Les différentes épreuves utilisées pour étudier la fonction parathyroïdienne n'ont pas donné de résultats concordants et n'ont pas permis de mesurer celle-ci.

Certains présentent une guérison retardée. L'exploration réalisée n'a pas mis en évidence de modifications particulières du métabolisme phosphocalcique. La réponse à la Vitamine D est faible. Les doses nécessaires à la guérison varient de 30 à 120 mg de Vitamine D, mais la guérison obtenue est définitive. Il semble s'agir d'une résistance relative à la Vitamine D. L'analyse de ces cas confirme l'existence de formes de passage entre le rachitisme commun et le rachitisme hypophosphorémique familial.

Vu :

Le Doyen,
H. HERMANN.

Vu :

Le Président de la Thèse,
BERGER.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 16 Février 1961.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
P. LOUIS.

BIBLIOGRAPHIE

- ALBRIGHT F., BAUER W., ROPES M., AUB J.C. — Studies of Ca et P Metabolism. *J. Clin. Investig.*, 139-181, 1929.
- ALBRIGHT F., ELLSWORTH R. — Studies on the Physiology on the Parathyroids Glands. *J. Clin. Investig.*, 183-201, 1929.
- ALBRIGHT F., BUTTLER A.M., BLOMBERG E. — Rickets Resistant To Vitamin D Therapy. *Am. J. Dis. Child.*, 54, 529-547, 1937.
- ALBRIGHT F., REIFENSTEIN E.C. — The Parathyroid Glands and Metabolic Bone Disease. 393 p., Williams Wilkins, Baltimore, 1948.
- ANDERSON G.M. — The inorganic P. content of the blood of normal children. *Biochem. J.*, 17-1, 43-48, 1923.
- AUB C., BAUER W., HEATH C., ROPES M. — Studies of Calcium and Phosphorus Metabolism. The Effect of Thyroid and Thyroid Disease. *J. Clin. Invest.*, 7, 90-98, 1929.
- AUBERT J.P., MILHAUD G. — Méthodes de mesure des principales voies du métabolisme calcique chez l'homme. *Biochem. et Biophysic. Acta Amsterdam*, 39, 128-139, 1960.
- AXELROD D.R. — Idiopathic Hypoparathyroidism Unusual reponse to Vitamin D. *J. Clin. Endocr.*, 19, 590-602, 1959.
- BACH U. — Das Verhalten des alkalischer Serum Phosphatase bei Frühgeborenen, Rachitikern und Spasmophilen. *Z. Kinderheilk.*, 76-6, 593-609, 1954.
- BADINAND A., WINICKI B. — Dosage direct du Ca et du Mg dans les liquides biologiques. *Lyon Pharmac.*, 5, 166-168, 1958.
- BAIR, MC LEAN, LEES F. — Renal Osteodystrophy in Adults. *Arch. Int. Med.*, 98, 16-22, 1956.
- BARRIÈRE G. — Contribution à l'étude des perturbations humorales du rachitisme. *Thèse dactyl.* Lyon, 1955.
- BAUER W., ALBRIGHT F., AUB J.C. — Studies of Ca and P. Metabolism The Ca excretion of normal individuals on a low Ca Diet also Data on a Case of Pregnancy. *J. Clin. Invest.*, 7-75, 1929.
- BAUER G.C.H., BRULL L., LINDQUIST B. — Bone salt metabolism in humans studied by mean of Radio Ca. *Acta Med. Scand. Uppsala*, 158, 143-150, 1957.
- BERNIBOLIN J., BRULL L., DRUYCKAERTS G. — Etude de l'état physicochimique du calcium dans l'urine à l'aide du Ca 45. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 39, 1.495, 1957.

- BERNSTEIN D.S., MOORE F.D. — Hypoparathyroidism. Report of a case successfully treated with I.V. Vitamin D2. *J. Clin. Endocr.*, 19, 224-237, 1959.
- BERTOYE P., LANTERNIER S., DUBOIS J. — Néphrite avec urémie et diabète rénal dus à une Hypervitaminose D. *Pédiatrie Lyon*, 3, 464, 1948.
- BERTOYE P., BERNHEIM M. — Le scorbut et les Avitaminoses C. *Traité de Médecine*, IV, 101, 1948.
- BEZRI A. — La périostose du rachitisme. *Nourrisson Paris*, 4, 149, 1958.
- BLATTNER R.J. — L'hypophosphatasémie. *Pediatrics St-Louis*, 52-2, 486-489, 1958.
- BOGDONOFF M.D., NATHAN W.S., PARSONS J. — The effects of stilb-œstrol on the retention of N, Ca, P, K in aged males with and without osteoporosis. *J. Geront.*, 9-3, 251-262, 1954.
- BRONNER H., HARRIS R.S., MALETSKOS C.J., BENDA C.E. — Studies in Ca metabolism The fate of intravenously injected Radio Ca in human beings. *J. Clin. Investig.*, 35, 78, 1956.
- BRUCK E., WEINTRAUB D.H. — Serum Ca and P in primature and fullterm infants. *Am. J. Dis. Child.*, 90, 653, 1955.
- CARLSSON A. — Expériences traçantes sur les effets de la Vitamine D sur le métabolisme squelettique du Ca et du P. *Acta Physiol. Scand.*, 26, 200, 1952.
- CARLSSON A., LINDQUIST B. — A comparative study on the action of dihydrotachysterol and Vitamin D on the Ca metabolism. *Acta Pædiat. Uppsala*, 44, 548, 1955.
- CAUSERET J., HUGOT D. — Efficacité calcique comparée d'une poudre de lait et du carbonate de Ca en fonction de la teneur en Ca du régime alimentaire. *C.R. Séances Acad. Sciences Paris*, 11-1-60.
- CLÉMENT R., UMDENSTOCK. — L'ostéopathie de Kaschin Beck et les eaux ferrugineuses. *Rev. Rhum. Paris*, 19, 205-207, 1942.
- CLÉMENT D. — Sur une méthode d'exploration fonctionnelle des parathyroïdes. *Thèse* 35 p., Vigné, Paris, 1954.
- COMBE R. — L'hypervitaminose D. *Pédiatrie Lyon*, 3, 542, 1948.
- XVII^e Congrès des Pédiatres de Longue Française, Montpellier, 12, 13, 14 octobre 1959. — Les hypoparathyroïdies du nourrisson et de l'enfant.
- XVI^e Congrès des Pédiatres de Langue Française. — Insuffisances congénitales du tubule rénal. 1 vol., Expansion Scient. Fr., 1957.
- DANIELS A.L. — Relation of Ca, P, N retention to growth and osseous development. *Am. J. Dis. Child.*, 62, 279, 1941.
- DEBRÉ R. — Le syndrome de diabète rénal avec rachitisme ostéomalacique incurable et troubles du développement chez l'enfant. 1 vol. 66 p., G. Douin, Paris, 1947.

- LICHTWITZ A., DE SÈZE S., HIOCO D., BORDIER P., PARLIER R. — Les explorations fonctionnelles du squelette, 3.455-3.459 ; Techniques des explorations biologiques du squelette. 3.459-3.470 ; Résultats des explorations fonctionnelles du squelette dans les ostéopathies métaboliques, 3.471-3.479. *Sem. Hôp. Paris*, 33-59, 1957.
- LICHTWITZ A., DE SÈZE S., HIOCO D., BORDIER P., WELFING J. — Les explorations fonctionnelles du squelette dans les ostéomalacies de l'adulte avec hyperphosphorémie et vitamino-résistance. *Sem. Hôp. Paris*, 36-20, 1.255-1.261, 1960.
- LICHTWITZ A., DE SÈZE S., HIOCO D., BORDIER P., WELFING J. — La part respective du rein, de l'intestin et de l'os dans les ostéomalacies avec hypophosphorémie et vitamino-résistance. Traitement par l'association vitaminothérapie massive et phytate de soude. *Sem. Hôp. Paris*, 36-20, 1.261-1.267, 1960.
- LICHTWITZ A., DE SÈZE S., PARLIER R., HIOCO D., BORDIER P. — Rôle de l'intestin, de l'os et du tubule rénal à l'origine des hypocalciuries des néphrites glomérulaires. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, séance du 2-2-1960.
- LINDQUIST B. — Effect of Vitamin D on the metabolism of radioCa in rachitics rats. *Acta Paediatr. Upps.*, 41, Suppl. 86, 5-80, 1952.
- LOOSER. — Ueber pathologische Formen von Infraktionen und Callusbildungen bei Rachitis und Osteomalacie und anderen Knocherkrankungen. *Zentralb. Chir.*, 2-48, 1.470, 1920.
- LUSSY M. — Uber sogenannte vitaminresistente Rachitis. *Ann. Paediat. Basel*, 166-1, 1.052, 1946.
- MAC DONALD W.B., STAPLETON T. — Idiopathic hypercalcemia of infancy. Studies of the mineral Balance. *Act. Paediat. Upps.*, 44, 559-578, 1955.
- MARNAY C., RAOUL Y. — Rôle indispensable de la Vitamine D pour observer l'action hypercalcémiant de l'hormone parathyroïdienne chez le rat normal. *C.R. Soc. Biol. Paris*, 1.949, 51, 1959.
- MALBRAIN H., POULOT R., DENYS P. — L'hypophosphatasie et ses manifestations osseuses. *Arch. Franç. Pédiat.*, 14, 337-359, 1957.
- MATHIEU J. — L'ostéose raréfiante des gastrectomisés. *Thèse Dactyl.*, 233 p., Nancy, 1960.
- MC CANCE R.A., WIDDOWSON E.M. — Fate of Ca and Mg after intravenous administration to normal persons. *Biochem. J.*, 33, 523-529, 1930.
- MC LEAN D.S. — Premières études sur le besoin en calcium d'enfants avant l'âge scolaire. *J. Nutrit.*

- MEYER B., PAUPÉ J. — L'hypocalcémie néonatale. *Méd. Infant.*, Paris, 3, 21-36, 1960.
- MEULEMEESTER F. — La calciurie chez l'enfant atteint de néphrite aiguë hémorragique. *Arch. Franç. Pédiatr.*, Paris, 17-6- 647-654, 1960.
- MJLHAUD G., AUBERT J.P. — Exploration du métabolisme calcique chez l'homme à l'aide du Calcium 45. *Rev. Path. Biol.*, 34-5-6, 405, 1958.
- MILHAUD G., REMAGEN W., GOMES DE MATOS A., AUBERT J.P. — Etude du métabolisme du calcium chez le rat à l'aide du Ca 45. Le rachitisme expérimental. *Rev. Franç. Clin. Biol.*, 5, 254-261, 1960.
- MITCHELL H.H., HAMILTON T.S., STEGGERDA F.R., BEAN H.W. — The chemical composition of the Adult Human Body and its bearing on the biochemistry of Growth. *J. Biol. Chem.*, 158, 625-637, 1945.
- MORRIS R.E., BENTON R.S. — Etude sur la déminéralisation de l'os. *Am. J. Clin. Path.*, 26, 579-603, 1956.
- MOURIQUAND G. — Inutilité des doses massives de Vitamine D pour la fixation du Calcium. *Rev. Rhum.*, 9, 232, 1942.
- MOURIQUAND G. — Les Vitamines du lait. Le point de vue pédiatrique et biologique. *Pédiatrie*, Lyon, 5, 157-176, 1950.
- MOURIQUAND G., BOULEZ N. — Doses massives de Vitamine D. Forte poussée dentaire et toxicose grave. *Pédiatrie*, Lyon, 5, 757, 1950.
- MOURIQUAND G. — Problèmes nutritionnels liés à la bioclinique de l'Avitaminose C. *Arch. Franç. Pédiatr.*, Paris, 15-3, 302-314, 1958.
- MOZZICONACCI B., LESTRADET H., ATTAL C., GIRARD F., PHAM HU TRUNG. — Acidose rénale hyperchlorémique. *Sem. Hôp. Paris*, 59, 3.153, 1958.
- MOZZICONACCI B., HERRAULT A., ATTAL C., GIRARD F., LESTRADET H., PHAM HU TRUNG. — Hypoparathyroïdie chronique à début néonatal. *Rev. Clin. Biol. Paris*, 4-3, 255-265, 1959.
- MULLER J.M. — L'ostéopétrose myxœdémateuse diffuse. *Thèse*, 79 p., Polge, Lyon, 1958.
- NEUMAN, NEUMAN. — The Nature of the mineralphase of bone. *Chem. Rev.*, 53, 145, 1953.
- NICOLAYSEN R., EEG LARSEN N., HALM O.J. — Physiology of Ca Metabolism. *Physiol. Rev.*, 33, 424-444, 1953.
- OUTHOUSE J., KINSMAN G., SHELDON D., SMITH J., MITCHELL H.H. — The Ca requirement office preschool girls. *J. Nutrit.*, 17, 3, 199-201, 1939.
- PAUPE J. — Physiologie de la Vitamine D. *Méd. Infant.*, Paris, 3, 5-10, 1957.

- PAUPE J., PERELMAN R. — Circonstances étiologiques de l'hypocalcémie du nourrisson. *Méd. Infant.*, Paris, 3, 37-45, 1960.
- PAUPE J. — Physiologie du métabolisme phosphocalcique chez le nourrisson. *Méd. Infant.*, Paris, 3, 7-20, 1960.
- PAUPE J. — Etude clinique de l'hypocalcémie du nourrisson. 200 observations. *Méd. Infant.*, Paris, 3, 47-50, 1960.
- PAUPE J., GENTIL C., HENNEMAN G., COLIN J., LELONG M. — Le phosphore et le calcium sanguin et urinaire au cours du rachitisme commun. Etude de 320 cas. *Arch. Franç. Pédiat.*, 17-6, 803-806, 1960.
- PITTMAN M., KUNERTH V.L. — A long time study of N, Ca and P. metabolism on a medium protein diet. *J. Nutr.*, 17-2, 175-185.
- POLONOVSKI M. — Biochimie Médicale. Masson, éd., Paris.
- POLONOVSKI M., COLIN. — Les explorations biologiques en pédiatrie. Masson, éd., Paris.
- RANDOUIN L., SIMONNET H. — Les données et les inconnues du problème alimentaire. 1 vol., Presses Universitaires France, Paris, 1930.
- RANDOUIN L., LE GALLIC P., CAUSERET J., DUCHÊNE G. — Les rations alimentaires équilibrées. 1 vol., 56 p., Lanore, Paris, 1957.
- RAOUL Y., MARNAY C., LE BOULET N., GUERILLOT A., GOUNELLE H. — Existence de Vitamines D hypoglycémiantes et hyperglycémiantes. *Ann. Pharm. Franç.*, XVII, 7-8-9, 31-49, 1959.
- RAVAULT R.P., BOURRET J., JARRICOT F. — Les ostéodystrophies rénales de l'adulte. *Jour. Méd. Lyon*, 207-216, 1946.
- REIFENSTEIN E.C., ALBRIGHT F., WELLS S.L. — The accumulation, interpretation and presentation of data pertaining of metabolic balances, notably those of Ca, P, and N. *J. Clin. Endocr.*, 5, 367-395, 1945.
- REIFENSTEIN E.C. — Diseases of the parathyroid glands in Textbook of Endocrinology. W.B. Saunders, 776 p., Philadelphia, 1956.
- REISSE A.F. — The tubular reabsorption of phosphates in the differential diagnosis of metabolic bone Disease. *J. Clin. Endocr.*, 19, 1.212-1.222, 1959.
- RICHEL G. — Physiologie de l'excrétion rénale du Ca, 745-748. Aperçu général sur les manifestations rénales de l'hypercalcémie, 749-752. *Path. Biol.*, Paris, 8 (7-8), 1960.
- ROBISON R. — The possible significance of hexophosphoric esters in ossification. *Biochem. J.*, 17, 286-293, 1923.
- ROBERTS K.E., PITTS R.E. — The effect of cortisone and desoxycorticosterone on the renal tubular reabsorption of phosphate and the excretion of titrable acid and potassium in dogs. *Endocrin.*, 52, 324, 1953.

- ROGET J., BEAUOING A., BERNARD, JOBERT. — Un cas d'hyperparathyroïdie primitive chez un enfant de trente mois. *Pédiatrie*, Lyon, 1-21, 1959.
- ROMAGNY G. — Le nanisme rénal et les infantilochétivismes d'origine viscérale. *Pédiatrie*, Lyon, 5, 869, 1950.
- ROSSI R., CREMONCINI R. — Acide citrique et rachitisme. *Minerva Pediatrica*, 2, 606, 1959.
- ROSSIER A. — Le rachitisme des prématurés. *Sem. Hôp. Paris*, 35, 2.514-2.518, 1959.
- ROYER P., SPAHR A., GERBEAUX S. — L'aminocacidurie du rachitisme commun et de la tétanie du nourrisson. *Sem. Hôp. Paris*, 32, p. 254-258, 1956.
- ROYER P., LESTRADET H. — Les hypercalcémies et les néphrocalcinoses du myxœdème congénital. *Soc. Franç. Pédiatrie*, 25-2, 1958.
- ROYER P., FREDERICH A. — Le rein de l'hypervitaminose D et des hypercalcémies idiopathiques chez l'enfant. *Path. Biol.*, 8, 7-8, 783-790, 1960.
- RUFFO R. — La fixation squelettique du Ca 45 après surrenalectomie bilatérale. *Minerva Nucleare*, sept. 1959.
- RYCKEXAERT A. — Anatomie et physiologie du tissu osseux adulte. *Rev. Prat. Paris*, 9 (10), 1.043-1.051, 1959.
- SHAPIRA G., DREYFUS J.C. — Aspects biologiques de quelques maladies de l'enfant. *Physiologie et Biochimie*, 145 p., Doin, Paris, 1950.
- SCHLESINGER B., LUDER J., BODIAN M. — Rickets with alkaline phosphatase deficiency and osteoblastic dysplasia. *Arch. Dis. Child.*, 30-151, 265-276, 1955.
- SCHOEN J. — Les fixateurs du Ca chez l'enfant. Etude clinique et expérimentale. *Thèse*, 187 p., Bosc, Lyon, 1927.
- SERINGUE P., TOMKIEWICZ S. — La dystrophie d'Albright. Pseudohypoparathyroïdie de cet auteur. *Sem. Hôp. Paris*, 17-3, 1.092, 1957.
- SHERMAN H.C. — Chemistry of food and nutrition, 611 p., Mac Millan, New-York, 1941.
- SHETLAR M.R., HOWARD R., JOEL W., COURTRIGHT C.L., REIFENSTEIN E.C. — The effects of parathyroid hormone on serum glycoprotein and seromucoid levels and on the kidney of the rat. *Endocrinol.*, 59, 532-539, 1956.
- SNAPPER I., NATHAN D.J. — Rickets and osteomalacia. *Am. J. Med.*, 22 (6), 939-948, 1957.
- SOULIER J.P., CROSNIER J. — Nouvelle méthode de dosage du calcium ionisé utilisant un système coagulant. *Rev. Franç. Clin. Biol.*, 3, 157, 1958.
- STADLER R.G. — Endogene Phosphate Clearance bei Vitamine D Mangel Rachitis und rachitogene Tetanie, ihre Beeinflussung durch Vitamine D2. *Int. Z. Vitaminforsch.*, 27 (3), 382-393, 1957.

- DEBRÉ R., MOZZICONACCI P., SHAPIRA G., LESTRADET H. HERRAULT A.,
MINE BOUYER. — Tétanie précoce avec périostose engainante
et hypocalcémie récidivante. *Arch. Franç. Pédiat. Paris*, 13-5,
461, 1956.
- DEBRÉ R., ROYER P., LESTRADET H. — Les insuffisances congéni-
tales du tubule rénal chez l'enfant. *Ann. Pédiatrie*, 32-5, 8-12,
1957.
- DORCHE et MALLEIN. — Dosage du Calcium sérique. *Lyon Pharmac.*,
9, 16, 1957.
- DUC H. — L'hypoparathyroïdie chronique primitive. *Thèse*, 139 p.,
Polge, éd., Lyon, 1958.
- DELARUE R., PAUPE J. — Etude électroencéphalographique de l'hy-
pocalcémie du nourrisson. *Méd. Infant. Paris*, 3, 53-60, 1960.
- ELLIOTT J.R., FREEMANS. — Relative effect of Vitamin D and Para-
thyroid Extract on plasma Calcium and Citric Acid of Nor-
mal ant Hypoparathyroidectomized dogs.
— Parathyroid Function and the plasma citric acid and cal-
cium reponse to nephrectomy.
- FANCONI G. — Variations sensitivity to Vitamin D. From Vitamin D
resistant rickets Vitamin D avitaminotic rickets and hyper-
vitaminosis D to idiopathic hypercalcemia. *Ciba Foundation
Symposium on Bone*, 187-205. Churchill, Londres, 1956.
- FARQUAHARSON R.F., TIBBETTS D.M. — Studies of Ca and P Meta-
bolism. On temporary fluctuations in the level of Ca and
inorganic P in blood serum of normal Individuals. *J. Clin.
Investig.*, X, 2, 271, 1931.
- FOURMAN P. — Retentissement fonctionnel rénal des hypercalcé-
mies. *Path. Biol. Paris*, VIII, 761-765, 1960.
- FREYCON M.T. — Contribution à l'étude des fonctions tubulaires
au cours du rachitisme commun. *Thèse dactyl.* 99 p., Agel,
éd., Lyon, 1959.
- GENTIL C. — Les signes urinaires du rachitisme traité et non traité.
Sem. Hôp. Paris, 35 (42-43), 2.522-2.523, 1958.
- GÉRARD-LEFEBVRE. — En cherchant l'hypervitaminose D2 et l'hy-
percalcémie idiopathique. Un syndrome très voisin. *Pédiatrie
Lyon*, 5, 576, 1959.
- GERSHBERG H., SUIELDS D.R. — The acute effects of Parathyroid
Extract in states of edema diminished renal function and para-
thyroid disease. *J. Clin. Endocr.*, 19, 681-691, 1959.
- GERMAN-HILLS A., PARSONS D.W., WEBSTER G.D., ROSENTHAM O.,
CONOVER H. — Influence of the renal excretion of Mg and
other ions by human subjects. *J. Clin. Endocr.*, 19, 1.192,
1959.
- GIRARDET P. — De l'extrême tolérance à l'hypersensibilité à la
Vitamine D3. *Pédiatrie Lyon*, 11, 277-279, 1956.

- GOIFFON R. — Manuel de coprologie clinique. Masson, éd., Paris, 1949.
- GOLDBLATT H. — A study of the relation of the quantity of fat soluble organic factor in the diet to the degree of calcification of the bones and the development of experimental rickets in rats. *Biochem. J.*, 17, 298-326, 1923.
- GOUNELLE, ROUQUETTE J., MARNAY C., RAOUL Y. — Aspects nouveaux concernant l'effet de la Vitamine D sur la calcémie. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, Séance du 23-10-59.
- GREENBERG D.M. — Studies in mineral metabolism with the aid of artificial radioactive Isotopes. Tracer experiments with radioactive Ca and Sr on the mechanism of Vitamin D Action in rachitic Rats. *J. Biol. Chem.*, 157-1, 99-104, 1945.
- HAMILTON B., DEWAR M.M. — Effect of citrate and tartrate on experimental rickets. *Am. J. Dis. Child.*, 54-3, 548-553, 1937.
- HARRISON H.E., HARRISON H.C. — Studies with radiocalcium. The intestinal absorption of Ca. *J. Biol. Chem.*, 83, 188, 1952.
- HEGGENOS F.W. — Effect of antibiotics on the gastrointestinal absorption of Ca and Mg in the rat. *J. Nutrit.*, 68, 1959.
- HENNEMAN P.H., BÉNÉDICT P.H., FORBES A.P., DUDLEY H.R. — L'hypercalciurie idiopathique. *New England J. Med.*, 259, 802-807, 1958.
- HOOFT C., VERMASSEN A. — Ostéopathies en néphrose lipoïdique. *Arch. Franç. Pédiat. Paris*, 15, 1.068-1.075, 1958.
- HOUET R. — La Vitamine D en dose unique. Thérapeutique d'assaut dans la pratique pédiatrique. *Rev. Méd. Liège*, 1-6, 148-152, 1946.
- HOUET R. — Recherches sur le métabolisme de la Vitamine D. *Annales Pédiatrici Bâle*, 166-4, 169-176, 1946.
- HOUET R. — Recherches sur le métabolisme du phosphore dans l'enfance. *Annales Pédiatrici Bâle*, 166-4, 177-183, 1946.
- HOWARD H.H., THOMPSON D.D. — Some effects of IV Ca on inorganic phosphate metabolism. The effects of parathyroid extract on renal function in man. *J. Clin. Investig.*, 34-4, 557, 1957.
- HUGOT D., CAUSERET J. — Efficacité biologique comparée de divers sels de Ca en fonction du taux calcique du régime alimentaire. *Sem. Hôp. Paris*, 16, 1.050-1.051, 1957.
- HUISMAN T.J. — Aminoacidurie normale aux différents âges. *Arch. Franç. Pédiatrie Paris*, 14, 166, 1957.
- IMBERT P., VORON P. — Valeur séméiologique de la périostite feuilletée en général. Sa fréquence dans le rachitisme commun non syphilitique. *Pédiatrie Lyon*, 5, 1949.
- IRVING J.T. — Calcium Metabolism. *Methuen Ltd Londres*, 177 p., 1957.

- JACKSON W.P.U., DANCATER C. — A consideration of the hypercalciuria in sarcoidosis, idiopathic hypercalciuria and that produced by Vitamin D. *J. Clin. Endocrin.*, 19, 658, 1959.
- JACOB R. — Considérations biologiques à propos de l'acide désoxyribonucléique. *Thèse*, Imprimerie des Beaux-Arts, 279 p., Lyon, 1959.
- JEUNE M., VOGELI J. — Le problème des rapports entre l'ostéomalacie infantile et le rachitisme. A propos de deux observations d'ostéoporose généralisée du petit enfant avec fractures multiples. *J. Méd. Lyon*, 273-285, 20-4-1945.
- JEUNE M., CHARRAT A., COTTE J., FREYCON M.T. — Acidose rénale et métabolisme citrique au cours du rachitisme commun. *Réunion Lyonnaise de Pédiatrie*, 17-11-1957.
- JELKE H. — Hypophosphatasémie. *Acta Paediatrica*, 49-3, 297-308, 1957.
- JOHNSTON F.A. — Calcium retenu par 6 filles de 14 ans. *J. Nutrit.*, 41, 137-144, 1950.
- JOHNSTON F.A., McMILAN T.J., EVANS E.R. — Perspiration as a factor influencing the requirement for calcium and iron. *J. Nutrit.*, 42, 285-296, 1950.
- JUSTIN-BESANÇON L., KLOTZ H.P., BARBIER P. — Action hypercalcémisante des implants de Vitamine D2 dans l'insuffisance parathyroïdienne. Etude clinique et physiopathologique. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 4-65, 442, 1949.
- JUSTIN-BESANÇON L., KLOTZ H.P., BARBIER P. — Etude clinique de l'action du benzoate d'œstradiol sur la calcémie. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 4-65, 450-458, 1949.
- JUSTIN-BESANÇON L., KLOTZ H.P. — Etude de la phosphaturie provoquée après perfusion calcique. *Ann. Endocrin. Paris*, 15-4, 405, 1954.
- KLOTZ H.P., DEBRAY J. — L'action de la testostérone sur le fonctionnement rénal. *J. Urol.*, 55-3, 122-133, 1949.
- KLOTZ H.P., KAHN F. — Les soi-disants pseudohypoparathyroïdismes et les tétanies neurogènes. *Sem. Hôp. Paris*, 33-64, 3.772, 1957.
- KLOTZ H.P., AVRIL Saadi, KAHN F. — Ostéomalacie, tétanie chronique et séquelles rachitiques chez un adulte atteint d'hypercalciurie permanente primitive idiopathique. *Sem. Hôp. Paris*, 33-64, 3.766-3.772, 1957.
- KLOTZ H.P., TUTIN M., ROBET P. — L'hypercalciurie idiopathique. *Sem. Hôp. Paris*, 34-86, 2.553-2.561, 1958.
- KORENCHEVSKY V., CARR M. — Influence of a Milk diet on the skeleton. *Biochem. J.*, 17, 187-203, 1923.
- KUNERTH B.L., PITTMAN M.S. — A long time studie of N.Ca. and P. metabolism on a low protein diet. *J. Nutrit.*, 17-2, 161-173, 1939.

- LABADIE P. — Le métabolisme du Ca et du P. *Rev. Prat. Paris*, 9, 3-4-5, 1959.
- LARUE G., HARTMANN L., MILLIEZ P. — Biochimie des syndromes néphrotiques. *Presse Méd. Paris*, 68, 2-33, 1960.
- LAMACHE M., BOUREL M. — Recherches biologiques à propos de l'ostéose parathyroïdienne. *Sem. Hôp. Paris*, 33-57, 3.374, 1957.
- LAMY M., ROYER P., FRÉZAL J., LESTRADET H. — Le rachitisme vitamino-résistant familial hypophosphatémique primitif. *Arch. Franç. Pédiat.*, Paris, 15-1, 1-26, 1958.
- LAUFER G. — Contribution à l'étude du métabolisme phosphocalcique au cours des insuffisances rénales. *Thèse dactyl.*, 96 p., Agel, Lyon, 1959.
- LEGRAIN M. — L'hypercalciurie essentielle existe-t-elle. *Path. Biol.*, Paris, 87-8, 697-708, 1960.
- LEITCH, AITKEN. — The estimation of Ca Requirement A reexamination. *Nutr. Abstr. R. Aberdeen*, 29-2-14, 1959.
- LELONG M. — Le rachitisme. *Traité de Médecine*, XVII, 1953.
- LENGEMAN F.W., WASSERMAN R.H., COMAR C.L. — Studies on the entrancement of RadioCa and radioSr absorption by lactose in the rat. *J. Nutrit.*, 68, 443-445, 1959.
- LESTRADET H., ROYER P., JACOB D. — Résultats fournis par l'épreuve de perfusion calcique dans le rachitisme vitamino-résistant hypophosphatémique. *Rev. Franç. Clin. Biol.*, 3-8, 884-886, 1958.
- LICHTWITZ A., CLÉMENT D. — Le métabolisme du Calcium. Apport élimination, bilan et distribution du calcium et du phosphore. *Sem. Hôp. Paris*, 30, 2.911, 1954.
- LICHTWITZ A., CLÉMENT D. — Œstrogènes et métabolisme phosphocalcique. *Sem. Hôp. Paris*, 31-7, 383, 1955.
- LICHTWITZ A., CLÉMENT D., PARLIER R., DELAVILLE M. — Le métabolisme de calcium et les stéroïdes. *Sem. Hôp. Paris*, 31-10, 554, 1955.
- LICHTWITZ A., DE SÈZE S., HIOCO D., BORDIER P. — Le syndrome biologique statique dans les ostéomalacies d'apport et les ostéoporoses. *Sem. Hôp. Paris*, 31-7, 3.783, 1955.
- LICHTWITZ A., DE SÈZE S., HIOCO D., BORDIER P. — Les modifications de la calciurie sous l'influence de la Vitamine D dans les ostéomalacies d'apport et dans les ostéoporoses. *Sem. Hôp. Paris*, 31-71, 3.793, 1955.
- LICHTWITZ A., DE SÈZE S., HIOCO D., BORDIER P. — L'hypercalciurie provoquée, test dynamique d'exploration du squelette. *Sem. Hôp. Paris*, 31-71, 3.789, 1955.
- LICHTWITZ A., DE SÈZE S., HIOCO D., BORDIER P. — Limites de la valeur diagnostique des explorations dynamiques du squelette. *Sem. Hôp. Paris*, 71, 3.803, 1955.
- LICHTWITZ A., DE SÈZE S., HIOCO D., BORDIER P., MAZABRAUD A. — Ostéomalacie et hyperparathyroïdie. *Sem. Hôp. Paris*, 32-75, 4.052, 1956.

- STANLEY N., GERSHOFF N., LEGG M.A., AEGSTEDT D.M. — Adaptation du chien à différentes rations calciques. *J. Nutrit.*, 303, 1958.
- STEGGERDA F.R., MITCHELL H.H. — The Calcium requirement of adult man and the utilization of the calcium in milk and in calcium gluconate. *J. Nutrit.*, 17, 253-262, 1935.
- STERGGERDA F.R., MITCHELL H.H. — Variability in the Ca Metabolism and Ca requirement of adult human subjects. *J. Nutrit.*, 17, 253-262, 1935.
- SWANSON W.W., IOB L.V. — Mineral composition of the bone and cartilage of the human foetus. *Am. J. Dis. Child.*, 54, 1937.
- THIERS L. — Les vitamines, 1 vol., Camugli, Lyon, 1958.
- URIST M.R. — The etiology of Osteoporosis. *J.A.M.A.*, 16 (9), 710-717, 1959.
- WILKINS L. trad., BELAISH, COHEN. — Diagnostic et traitement des maladies des glandes endocrines de l'enfance et de l'adolescence. Paris, 1957.
- VILLEMEN, CLOG L., MENUT G., FRANÇOIS P. — Particularités de la cytologie médullaire au cours de la période évolutive du rachitisme commun du nourrisson. *Soc. Pédiat. Paris*, 17-12, 1957.
- WILLIAMSON B.J., FREEMAN S. — Effects of acute change in acid base balance on renal calcium excretion in dogs. *Am. J. Physiol.*, 191-2, 384-387, 1957.
- JOUNG C.M., BROWN A.M., EMPEYEL, DON TURK. — Début de la baisse de poids chez les jeunes obèses. Bilan du N. Ca. P. *J. Nutrit.*, 64, 203, 1958.
- ZETTERSTROM R., WINBERG J. — Primare Vitamine D Refractory Rickets. Metabolic studies during treatment with massive doses of Vitamin D. *Acta Paediatr. Ups.*, 44-45, 1955.
- ZETTERSTROM R., ARNOLD R.G. — Troubles de l'équilibre phosphocalcique chez les nouveau-nés de mères diabétiques. *Acta Paediatr. Ups.*, 47, 107-113, 1958.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	11
Présentation des résultats	15
<i>Chapitre premier. — EXPLORATIONS SANGUINES AU COURS DU</i>	
RACHITISME	19
La calcémie	19
La phosphorémie	23
Les phosphatases alcalines	26
<i>Chapitre II. — EXPLORATIONS URINAIRES AU COURS DU RACHITISME</i>	29
La calciurie	29
L'épreuve d'hypercalciurie par injection intraveineuse de calcium	34
L'épreuve d'hypercalciurie après administration de 15 mg de Vitamine D	36
La phosphaturie	37
La clearance phosphorée	41
<i>Chapitre III. — BILAN CALCIQUE AU COURS DU RACHITISME</i>	43
Absorption du calcium	43
Résultats personnels	45
Causes d'erreur	47
Absorption du phosphore	51
Pratique du bilan calcique et phosphore chez l'enfant	53
<i>Chapitre IV. — ACTIVITÉ PARATHYROÏDIENNE AU COURS DU</i>	
RACHITISME	55
Rappel physiologique	55
Réalisation du test d'Ellsworth Howard	57
Comparaison des différents tests parathyroïdiens réalisés .	59
Etude d'ensemble des résultats	63
<i>Chapitre V. — ETUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DE QUELQUES CAS</i>	
DE RACHITISMES PEU SENSIBLES A LA VITAMINE D	65
CONCLUSION	79
BIBLIOGRAPHIE	81

